

LINEE GUIDA ALLA PREVENZIONE, DIAGNOSI E TERAPIA DELLE SINDROMI DI DANNO RENALE ACUTO: VERSIONE ITALIANA DELLE KDIGO, INTEGRATA CON LE NUOVE EVIDENZE E I COMMENTARI INTERNAZIONALI

SEZIONE 4: AKI da mezzo di contrasto



PRESIDENTE DELLA COMMISSIONE: **Claudio Ronco** COORDINATORE DEL GRUPPO DI LAVORO: *Elena Mancini* MEMBRI DEI GRUPPI DI LAVORO: *Antonio De Pascalis, Enrico Fiaccadori, Achille Gaspardone, Simonetta Genovesi, Paola Inguaggiato, Giancarlo Marenzi, Alessandra Spinelli*

Corrispondenza a: Prof. Claudio Ronco; Dirigente e supervisore della U.O. di Nefrologia, Ospedale San Bortolo, Vicenza; tel +39 0444 753650 fax +39 0444 753949 e-mail: claudio.ronco@ulssvicenza.it

Abstract

SEZIONE 1: [Introduzione e metodologia](#)
SEZIONE 2: [Definizione di AKI](#)
SEZIONE 3: [Prevenzione e Trattamento dell'AKI](#)
SEZIONE 4: [AKI da mezzo di contrasto](#)
SEZIONE 5: [Terapie sostitutive renali nell'AKI](#)

[Nomenclatura per le terapie di supporto durante danno renale acuto](#)

Parole chiave: aki

Sezione 4.1: AKI da mezzo di contrasto: definizione, epidemiologia, e prognosi

Background

Le alterazioni acute della funzione renale associate alla somministrazione di mezzo di contrasto (mdc) sono frequenti e si verificano sia in pazienti ambulatoriali che ospedalizzati. Poiché vi sono numerose evidenze che molti fattori di rischio, così come le misure preventive da attuare e la prognosi a breve e a lungo termine di tale condizione sono comuni alle altre cause di AKI, il Gruppo di Lavoro ritiene necessario dare una definizione che raggruppi tutte le forme di AKI e propone pertanto che il termine AKI da mdc (CI-AKI) sia utilizzato per i pazienti che sviluppano AKI in seguito a somministrazione intravascolare di mdc radiologico.

La letteratura sulla CI-AKI è incentrata prevalentemente sulle forme di AKI secondarie alla somministrazione di mdc iodato. Come sarà discusso in Appendice E, anche mdc non iodati - in particolare mdc contenenti Gadolinio (Gd) - possono occasionalmente indurre AKI.

4.1: Definire e stadiare l'AKI dopo somministrazione di mdc per via intravascolare secondo le raccomandazioni 2.1.1-2.1.2. (senza grading)

4.1.1: Nei soggetti che sviluppano alterazioni della funzione renale dopo somministrazione intravascolare di mdc, è necessario indagare per la presenza di CI-AKI così come di altre possibili cause di AKI. (senza grading)

Razionale

In attesa della validazione di futuri biomarcatori che consentano un confronto più diretto e l'integrazione della CI-AKI nel quadro generale dell'AKI, suggeriamo che siano utilizzati gli stessi criteri diagnostici delle altre forme di AKI, cioè le variazioni della SCr e della diuresi.

Il Gruppo di Lavoro non ritiene vi sia alcuna ragione fisiopatologica o epidemiologica perché la definizione e la stadiazione della CI-AKI debba differire da quella dell'AKI, secondo i criteri RIFLE/AKIN.

Va tuttavia sottolineato per la stesura di queste linee guida che il termine nefropatia da mdc è ampiamente utilizzato in letteratura ed è stato in genere definito come un incremento della SCr ≥ 0.5 mg/dl (≥ 44 μ mol/l) o del 25% rispetto al valore basale, valutato 48 ore dopo una procedura radiologica.

Questa definizione inoltre si è dimostrata costantemente predittiva dei principali eventi avversi cardiovascolari dopo un intervento coronarico percutaneo [1].

La European Society of Urogenital Radiology (ESUR) ha utilizzato la stessa definizione, specificando che la variazione di creatinina deve verificarsi entro 3 giorni dalla somministrazione intravascolare di mdc, in assenza di altre possibili cause [2]. Va riconosciuto che, in una minoranza di casi, il picco di incremento della SCr può verificarsi entro 5 giorni dall'esposizione al contrasto. Tuttavia, un recente studio prospettico [3] ha mostrato che la variazione percentuale dal valore basale della SCr 12 ore dopo l'esposizione al contrasto era il miglior fattore predittivo di CI-AKI ($p < 0,001$). Un aumento del 5% di questo valore mostrava il 75% di sensibilità e il 72% di specificità, con una AUC di 0,80 ed un OR di 7,37 (CI 95% 3,34-16,23) per la diagnosi precoce. Inoltre, la modificazione a 12 ore dal valore basale di SCr era fortemente correlata allo sviluppo di insufficienza renale a 30 giorni ($p = 0,002$; sensibilità 87%, specificità 70%, AUC 0,85, OR 13,29; CI 95% 2,91-60,64).

È stato dimostrato che una variazione considerevole della SCr da un giorno all'altro può verificarsi in pazienti ospedalizzati anche in assenza di esposizione a mdc [4].

Queste modificazioni del valore della SCr farebbero sì che il 6-35%, a seconda dei criteri utilizzati per la definizione di CI-AKI, di pazienti ricoverati, non esposti ai mdc, sarebbero etichettati come pazienti con CI-AKI se fossero stati esposti a mdc. La causa esatta di questa "nefropatia da ospedalizzazione" non è nota [5], ma altri studi hanno dimostrato che l'AKI (con varie eziologie) è comune nei pazienti ospedalizzati.

La dimensione dell'impatto della "fluttuazione dei valori basali di funzionalità renale" in pazienti che ricevono mdc iodato non è stata studiata in modo prospettico, tuttavia un recente studio retrospettivo ha confrontato l'incidenza di AKI tra i pazienti sottoposti a CT con mdc a bassa osmolarità (ioexolo) o iso-osmolari (iodixanolo) per via endovenosa, con quella di pazienti sottoposti a CT senza somministrazione di mdc [6]. L'incidenza di AKI (definita come un aumento di SCr di 0.5mg/dl [44 μ mol/l] o una diminuzione $\geq 25\%$ del eGFR nei 3 giorni successivi alla CT) era simile in tutti e tre i gruppi (due che avevano ricevuto mdc e uno che non ne aveva ricevuto) fino ad un livello basale di SCr di 1.8 mg/dl (159 μ mol/l). È stata quindi riscontrata un'alta incidenza di "AKI" nel gruppo di controllo sottoposto a CT

senza mdc. Visti i risultati di questo studio retrospettivo, è chiaro che l'insorgenza di AKI dopo somministrazione intravascolare di mdc iodati non può essere attribuita automaticamente al mdc, ma può, invece, riflettere un'AKI dovuta ad altre cause, come per esempio il peggioramento della malattia di base o la tossicità da farmaci. Pertanto, il Gruppo di Lavoro raccomanda con forza di valutare anche per altre possibili cause di AKI i pazienti che mostrano un incremento della SCr compatibile con la definizione di AKI dopo somministrazione intravascolare di mdc.

In uno studio che utilizzava la cistatina C come marker precoce di AKI, un incremento di concentrazione di cistatina C $\geq 10\%$ a 24 ore dall'esposizione al mdc è stato riscontrato in 87 pazienti (21.2%), e questo si è rilevato miglior cut-off per l'identificazione precoce dei pazienti a rischio di CI-AKI, con un valore predittivo negativo del 100% e un valore predittivo positivo del 39%. Come per altri casi di AKI, sembra che, anche per pazienti con insufficienza renale cronica, la cistatina C possa essere considerata un marker utile per la diagnosi precoce di CI-AKI.

Epidemiologia della CI-AKI.

Considerando le suddette problematiche in merito alla definizione di CI-AKI, non è sorprendente che in letteratura l'incidenza riportata vari ampiamente, a seconda delle definizioni utilizzate, della popolazione di pazienti considerata e dei fattori di rischio basali.

L'impatto delle diverse definizioni sull'incidenza della CI-AKI può essere illustrato dai risultati del Registro Oxilan [7]. In questo registro la CI-AKI è stata definita come un aumento della SCr $>0,5$ mg/dl (>44 $\mu\text{mol/l}$), o un incremento della SCr $>25\%$, o una diminuzione $>25\%$ del eGFR, o come l'insieme di tutte e tre le definizioni. La SCr basale era $1,12 \pm 0,3$ mg/dl ($99 \pm 26,5$ $\mu\text{mol/l}$) e il 24% dei pazienti aveva un eGFR <60 ml/min. Il tasso di incidenza di CI-AKI era del 3,3% per un incremento della SCr $>0,5$ mg/dl [>44 $\mu\text{mol/l}$], del 10,2% per un incremento della SCr $>25\%$, del 7,6% per una riduzione del eGFR $>25\%$ e del 10,5% considerando l'end-point composito.

È un dato accettato che, in pazienti con funzione renale normale - anche in presenza di diabete - il rischio di CI-AKI sia basso (1-2%) [8]. Tuttavia, l'incidenza può raggiungere il 25% nei pazienti con insufficienza renale preesistente o in presenza di determinati fattori di rischio, come ad esempio la combinazione di CKD e diabete, lo scompenso cardiaco, l'età avanzata, e la concomitante somministrazione di farmaci nefrotossici [9] (full text). La CI-AKI è descritta come la terza causa più comune di AKI di nuova insorgenza in pazienti ospedalizzati (dopo la riduzione della perfusione renale e la somministrazione di farmaci nefrotossici) ed è responsabile dell'11% dei casi [10].

L'epidemiologia della CI-AKI de novo in pazienti critici non è nota. In un gruppo di 75 pazienti ricoverati in terapia intensiva con una SCr basale normale sottoposti a CT con mdc a bassa osmolarità per via endovenosa, è stato registrato un incremento della SCr $>25\%$ nel 18% dei casi. Non è stata riscontrata nessuna variazione di SCr in un gruppo controllo di pazienti sottoposti a CT senza mdc [11]. Questo piccolo studio dimostra che nei pazienti critici, anche con una funzione renale apparentemente "normale", la somministrazione di mdc iodato è associata ad una incidenza significativa di CI-AKI.

Si potrebbe predire che le procedure radiologiche eseguite in emergenza siano associate ad un aumentato rischio di CI-AKI, ma, come è stato recentemente descritto [12], le evidenze pubblicate a sostegno di questa tesi sono piuttosto scarse [13].

Prognosi della CI-AKI

Molti studi hanno dimostrato che i pazienti che sviluppano CI-AKI hanno un aumentato rischio di morte o di prolungata ospedalizzazione, così come di altri outcomes avversi, tra cui eventi cardiovascolari precoci o tardivi. Questi ultimi sono più comuni, per esempio, dopo interventi coronarici percutanei (per una review, vedi McCullough [14]). In un'analisi retrospettiva su 27 608 pazienti sottoposti ad angiografia coronarica presso l'Università di Pittsburgh in un periodo di 12 anni, sono stati utilizzati modelli di regressione logistica per valutare l'associazione tra l'incremento della SCr, la mortalità ospedaliera a 30 giorni e la durata del periodo di ospedalizzazione. Dall'analisi è risultato che piccoli incrementi assoluti (0,25-0,5 mg/dl [22-44 µmol/l]) e relativi (25-50%) di SCr erano associati ad un OR (aggiustato per fattori confondenti) per mortalità ospedaliera di 1.83 e 1.39, rispettivamente; maggiori incrementi di SCr erano associati a un maggior rischio per questi outcomes clinici [15] (full text). Inoltre, nei pazienti con CI-AKI che necessitano di RRT, il tasso di mortalità è più alto rispetto a quelli che non ne hanno necessità. Ad esempio, nello studio di McCullough et al. [16] la mortalità ospedaliera è stata del 7,1% nei pazienti con CI-AKI e del 35,7% in quelli che hanno avuto la necessità di RRT. Il tasso di mortalità a due anni nei pazienti che hanno richiesto la dialisi è stato dell'81,2%.

Il più recente Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients study [17] (full text) - un grande RCT, multicentrico, prospettico, in doppio cieco su pazienti che avevano una CKD da moderata a severa e che sono stati sottoposti ad angiografia cardiaca - ha anche mostrato che il tasso aggiustato di incidenza di eventi avversi era due volte più alto nei pazienti con CI-AKI. Tuttavia, questi dati che dimostrano un'associazione temporale tra CI-AKI e prognosi a breve o a lungo termine non stabiliscono una relazione causale, dal momento che la maggior parte dei pazienti arruolati in questi studi osservazionali ha fattori di rischio sottostanti che, oltre ad aumentare il rischio di CI-AKI, possono aumentare direttamente il loro rischio totale di andare incontro a complicanze. Infine, molti degli studi retrospettivi possono inoltre aver introdotto bias di selezione per i pazienti che presumibilmente avevano una ragione clinica per cui la loro SCr era monitorata.

I dati relativi all'associazione tra rischio di ESRD e CI-AKI sono scarsi. Negli studi contemporanei, una CI-AKI con necessità di dialisi si è sviluppata in quasi il 4% dei pazienti con insufficienza renale sottostante e nel 3% dei pazienti sottoposti ad angioplastica primaria per sindrome coronarica acuta.

Tuttavia, solo una piccola percentuale di pazienti ha continuato cronicamente la terapia dialitica [18] [19].

Sebbene la CI-AKI che necessita di RRT sia relativamente rara, l'impatto sulla prognosi del paziente è notevole, con elevati tassi di ospedalizzazione e di mortalità a 1 anno (per una review, vedi McCullough [14]).

Solo uno studio [20] ha riportato l'incidenza di un nuovo riscontro di CKD in Fase 4-5 (eGFR <30 ml/min) dopo interventi coronarici percutanei e ha evidenziato che questo evento si è verificato nello 0,3% dei pazienti con un eGFR basale >30 ml/min e con malattia renale di nuova diagnosi entro 6 mesi dalla procedura e nello 0,9% dei pazienti con un eGFR basale >60 ml/min. Queste percentuali sono superiori alla stima di incidenza annuale di CKD dello 0,17%, riscontrata in una popolazione generale inglese nel corso di un follow-up di 5,5 anni [21]. È quindi giustificato un attento follow-up della SCr a lungo termine in seguito all'esposizione a mdc.

Raccomandazioni di ricerca

Sono necessari grandi RCT prospettici che esaminino l'epidemiologia della CI-AKI, soprattutto gli outcome a lungo termine, con particolare attenzione al controllo dei fattori confondenti.

Materiale supplementare

Appendice E: Rischi con mdc a base di Gd.

Il materiale supplementare è presente nel sito contenente la versione online di questo testo. (www.kdigo.org)

Sezione 4.2: Valutazione della popolazione a rischio di CI-AKI

Attualmente, vengono eseguiti a livello mondiale milioni di esami radiologici con somministrazione intravascolare di mdc [22] (full text) [23] (full text). La maggior parte viene eseguita in pazienti ambulatoriali che non hanno bisogno di particolari misure preventive. Tuttavia, i mdc sono sempre più utilizzati nei soggetti anziani, molti dei quali sono affetti da CKD e diabete - i principali fattori di rischio per CI-AKI. È quindi estremamente importante eseguire uno screening della popolazione a rischio di CI-AKI.

4.2.1: Valutare il rischio di CI-AKI e, in particolare, eseguire uno screening per una pre-esistente compromissione della funzione renale in tutti i pazienti che sono sottoposti ad una procedura che richiede la somministrazione per via intravascolare (i.v. o i.a.) di mdc iodato. (senza grading)

Razionale

Screening per una pre-esistente compromissione della funzione renale.

Una compromissione pre-esistente della funzione renale è il più importante fattore di rischio per lo sviluppo di CI-AKI [24] (full text), per cui è altamente raccomandato uno screening per la malattia renale sia acuta che cronica. Non esiste una soglia di GFR al di sotto della quale il rischio di CI-AKI è chiaramente aumentato. Sia le linee guida KDOQI che le KDIGO raccomandano, in pazienti stabili, di utilizzare l'eGFR [25].

Il CI-AKI Consensus Working Panel [26] ha convenuto che il rischio di CI-AKI diventa clinicamente significativo quando la concentrazione basale di SCr è ≥ 1.3 mg/dl (≥ 115 μ mol/l) negli uomini e ≥ 1.0 mg/dl (≥ 88.4 μ mol/l) nelle donne, corrispondente ad un eGFR < 60 ml/min per $1,73$ m². Tuttavia, Bruce et al. [6] hanno mostrato che l'incidenza di AKI "vera" diventava significativa solo nel confronto tra controlli e pazienti esposti a mdc, a partire da una concentrazione di SCr basale $> 1,8$ mg/dl (> 159 μ mol/l). Il CI-AKI Consensus Working Panel [26] ha raccomandato che le misure preventive per ridurre il rischio vengano attuate in pazienti con un eGFR basale < 60 ml/min per $1,73$ m². Alla luce delle più recenti acquisizioni, questa soglia potrebbe probabilmente essere abbassata a 45 ml/min per $1,73$ m².

In molti ospedali, è presente il test point-of-care per il dosaggio della SCr, e il risultato può essere disponibile abbastanza velocemente. Nei centri provvisti di laboratori point-of-care, dovrebbero essere richiesti gli opportuni esami ematochimici, senza però ritardare le indagini diagnostico/interventistiche d'emergenza, in cui il beneficio di avere immagini radiologiche immediate supera il rischio dell'attesa.

Per la sua relativa semplicità, in molti ospedali è utilizzata solo la SCr per determinare se un paziente possa essere candidato alla somministrazione intravascolare di mdc, ma le soglie di SCr utilizzate e l'intervallo di tempo considerato accettabile tra la determinazione del valore di SCr e la somministrazione del mdc per l'esecuzione dell'esame radiologico, differiscono tra i vari reparti di radiologia.

Questionario sui fattori di rischio

Per studi radiologici su pazienti ambulatoriali in cui i dati di funzionalità renale non sono disponibili, può essere utilizzato un semplice sondaggio o un questionario per identificare quelli ad alto rischio di AKI, in cui devono essere attuate le opportune misure preventive.

Choyke et al. [27] (Figura 4.1) hanno utilizzato un questionario tramite cui hanno potuto così identificare una porzione elevata di pazienti con valori normali di SCr, riducendo del 67% il numero di pazienti in cui era necessario il dosaggio della SCr prima di eseguire procedure radiologiche.

La European Society of Urogenital Radiology [2] raccomanda un'analisi dei fattori di rischio sulla base del questionario di Choyke per identificare i pazienti ad elevato rischio di disfunzione renale. Il CI-AKI Consensus Working Panel [26] ha ritenuto che un sondaggio o un questionario possa essere uno strumento utile per identificare i pazienti a maggior rischio di CI-AKI rispetto alla popolazione generale.

Lo screening delle proteine urinarie

Il CI-AKI Consensus Working Panel ha inoltre promosso l'utilizzo di strisce reattive per la determinazione di proteine nelle urine come test di screening rapido per l'identificazione di pazienti che possono essere sottoposti a procedure contrastografiche senza dosaggio della SCr [26]. Dei 310 pazienti con proteinuria assente al test urinario e anamnesi silente per patologie potenzialmente associate a malattia renale, nessuno aveva un valore di SCr >2,0 mg/

Negli ultimi tre mesi le è stato detto che ci può essere stato un cambiamento nella sua funzione renale? S/N
 Negli ultimi tre mesi ha assunto qualche farmaco? Si prega di elencare:
 Ha usato qualche antidolorifico senza prescrizione medica negli ultimi 10 giorni? S/N Si prega di elencare:
 Negli ultimi 3 mesi è stato sottoposto a qualche intervento chirurgico? S/N Descrivere:
 Si sente disidratato o ha sete? S/N

*Le è mai stato detto che ha una malattia renale di qualsiasi tipo?	S	N
Si prega di descrivere:		
*Ha mai subito un intervento chirurgico ai reni?	S	N
*Ha il diabete?	S	N
Utilizza insulina?	S	N
Assume metformina o glucophage?	S	N
*Ha ipertensione, malattie cardiache, o malattie vascolari?	S	N
*Soffre di gotta?	S	N
È affetto da mieloma multiplo?	S	N
Le è mai stato somministrato mdc radiologico per CT, angiografia, o IVP?	S	N
Le è stato somministrato mdc negli ultimi tre giorni?	S	N
È allergico al mdc radiologico ?	S	N
Si prega di descrivere:		
Ha mai fatto una preparazione in previsione di esami radiografici?	S	N
Ha delle allergie o soffre di asma? Si prega di descrivere:	S	N

Figura 1.

Esempio di questionario. Gli asterischi indicano le domande più frequentemente associate ad un'alterazione della funzione renale. Adattato da Choyke PL, Cady J, DePollar SL et al. Determination of serum creatinine prior to iodinated contrast media: is it necessary in all patients? *Tech Urol* 1998; 4: 65-69.

(with the permission of Kidney International)

dl ($>177 \mu\text{mol/l}$), e solo l'1% aveva un valore $>1,7 \text{ mg/dl}$ ($>150 \mu\text{mol/l}$).

Pertanto, il Gruppo di Lavoro ritiene che, quando non sia disponibile un dosaggio recente della SCr per identificare una malattia renale pre-esistente, possono essere utili un semplice questionario o una determinazione delle proteine urinarie con strisce reattive. La stratificazione del rischio dipende da età, funzione renale basale, altre comorbidità e altri fattori di rischio.

Altri fattori di rischio per CI- AKI

Oltre alla patologia renale pre-esistente con alterazione della funzione renale, altri fattori di rischio per lo sviluppo della CI-AKI comprendono il diabete, l'ipertensione, lo scompenso cardiaco, l'età avanzata, l'ipovolemia, l'instabilità emodinamica, il concomitante uso di farmaci nefrotossici e l'utilizzo di grandi volumi di mdc, o di mdc ad elevata osmolarità [24] (full text) [28]. Anche se non è certo che il diabete di per sé sia un fattore di rischio indipendente, in un paziente con CKD esso agisce come un moltiplicatore di rischio [14]. La sindrome metabolica, l'intolleranza glucidica e l'iperuricemia sono stati identificati come nuovi fattori di rischio per la CI-AKI, mentre l'uso di ACE-I e ARB, il trapianto renale, il diabete mellito in presenza di funzione renale normale, i mdc a bassa osmolarità, il mieloma multiplo, il sesso femminile e la cirrosi sono stati classificati come fattori di rischio controversi per CI-AKI [29]. Ci sono dati contrastanti sull'impatto di ACE-I o ARB, ma, nel complesso, attualmente vi sono prove insufficienti per raccomandare la sospensione di questi farmaci prima della somministrazione dei mdc.

Quando possibile, la somministrazione del mdc deve essere ritardata nei pazienti con collasso cardiocircolatorio o scompenso cardiaco fino a quando il loro stato emodinamico non sia adeguato. L'esposizione ripetuta dovrebbe essere ritardata di 48 ore nei pazienti senza fattori di rischio per CI-AKI, e di 72 ore in quelli con diabete mellito o disfunzione renale cronica preesistente. Se un deterioramento acuto della funzionalità renale si sviluppa dopo somministrazione di mdc, una nuova esposizione dovrebbe essere preferibilmente ritardata fino a quando il valore di SCr non sia tornato ai livelli basali [30] (full text)

La concomitante somministrazione di farmaci nefrotossici - tra cui, in particolare, i FANS, gli aminoglicosidi, l'amfotericina B, alte dosi di diuretici dell'ansa e farmaci antivirali come l'aciclovir e il foscarnet - dovrebbe preferibilmente essere sospesa. Un recente studio, che ha utilizzato un protocollo di diuresi forzata euvolemica che comprendeva mannitolo e furosemide, ha portato ad un significativo aumento del rischio di CI-AKI [31]. Si raccomanda di abbandonare tale strategia, e preferibilmente di sospendere la terapia con furosemide prima di eseguire un'angiografia.

Modelli di rischio di CI-AKI

La maggior parte dei fattori di rischio per CI-AKI può essere rilevata attraverso anamnesi ed esame obiettivo, e il rischio aumenta in modo esponenziale con il numero di fattori di rischio presenti [32]. Per pazienti sottoposti ad intervento coronarico percutaneo, sono stati sviluppati modelli di previsione del rischio di CI-AKI validati che utilizzano fattori di rischio connessi al paziente e alla procedura [33] (full text) [34]. Come esempio, il modello di rischio di Mehran è riportato nella Tabella 4.1 [33] (full text). In totale la probabilità media che si presentasse CI-AKI in base allo score era del 13,1% (range da 7,5% a 57,3% per un livello di rischio basso ≤ 5 ed alto ≥ 16 rispettivamente); la percentuale di CI-AKI aumentava in modo esponenziale con l'aumentare dello score di rischio. Nel set di dati di convalida, un punteggio di rischio crescente era anch'esso fortemente associato allo sviluppo di CI-AKI (range da 8,4% a 55,9% per il livelli di rischio basso e alto, rispettivamente). Questi modelli possono aiutare nella valutazione dei rischi della procedura, nella selezione delle misure preventive

da attuare, e possono anche essere utilizzati per caratterizzare i pazienti negli studi sulla CI-AKI.

4.2.2: Considerare metodiche di imaging alternative nei pazienti ad aumentato rischio di CI-AKI. (senza grading)

Razionale

La selezione, i vantaggi e gli svantaggi dei mdc non iodati vanno oltre lo scopo di queste linee guida. Discussioni dettagliate su tutte queste tecniche si possono trovare nei testi di radiologia e nella letteratura radiologica. Il Gruppo di Lavoro suggerisce che, nei pazienti ad aumentato rischio di CI-AKI, i rischi e i benefici della somministrazione di mdc iodati dovrebbero essere discussi con il radiologo. A causa della grande importanza per il nefrologo, il radiologo e il cardiologo degli effetti collaterali dei chelanti del Gadolinio (Gd) utilizzati nella MRI, viene riportata di seguito una breve panoramica della loro nefrotossicità.

La nefrotossicità dei chelanti del Gd

I Chelanti del Gd sono ampiamente utilizzati come mdc per la MRI, e sono considerati in complesso abbastanza sicuri. All'inizio, studi di fase III e piccoli studi in pazienti a basso rischio avevano suggerito un profilo renale sicuro; tuttavia, studi più recenti hanno sollevato la possibilità di nefrotossicità, anche se non è chiaro se la sua incidenza si avvicini a quella dell'AKI associata a mdc iodati.

L'AKI da Gd sembra rappresentare un rischio per i pazienti con malattia renale avanzata, soprattutto per quelli con nefropatia diabetica [35] [36] (full text). Perazella et al. [36] (full text) hanno fatto una revisione degli studi che confrontavano l'AKI da nefrotossicità indotta da GD con la CI-AKI [37] [38] (full text) [39] (full text) [40] (full text) [41]. Studi in pazienti con malattia renale sottostante dimostrano l'importanza della clearance renale nel deter-

Tabella 1. Tabella 4.1 Modello risk-scoring per CI-AKI in caso di intervento coronarico percutaneo

Fattori di rischio	Punteggio (calcolato)
Ipotensione	5
Contropulsatore intra-aortico	5
Scompenso cardiaco	5
Età >75 anni	4
Anemia	3
Diabete	3
Volume di mdc	1 per 100 ml
SCr >1.5 mg/dl (>132.6 μmol/l) oppure eGFR <60 ml/min per 1.73 m ²	4 2 per 40–60 ml/min 4 per 20–39 ml/min 6 per <20 ml/min

Nota: Basso rischio: punteggio cumulativo <5, Alto rischio: punteggio cumulativo >16.

eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; SCr, creatinina sierica.

Ristampato da Mehran R, Aymong ED, Nikolskij 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: 1393-1399 et al, [33] Copyright 2004, con il permesso da American College of Cardiology Foundation; <http://content.onlinejacc.org>

(with the permission of Kidney International)

minare il profilo farmacocinetico dei chelanti del Gd [42]. Maggiori dettagli sulla farmacocinetica dei chelati del Gd e sulla loro dializzabilità sono forniti in Appendice E.

Fibrosi sistemica nefrogenica (NSF)

Il rischio di sviluppare NSF con Gd, in particolare nei pazienti con forme severe di AKI e CKD, è rivisto in dettaglio in Appendice E. Va sottolineato che la European Medicines Agency ha controindicato l'utilizzo di gadodiamide nei pazienti con un GFR <30 ml/min per 1.73m², e ha considerato a rischio il suo utilizzo nei pazienti con un GFR compreso fra 30 e 60 ml/min per 1.73 m² (EMEA Public assessment report, ultimo accesso 5 gennaio 2012).

La US FDA ha chiesto che i produttori aggiungano alla scheda tecnica di tutti i mdc contenenti Gd (gadopentetato dimeglumina, gadodiamide, gadoversetamide, gadoteridolo, gadobenato dimeglumina) anche informazioni circa il rischio di sviluppare NSF [43]. La nuova dicitura descrive il rischio di NSF dopo esposizione a Gd in pazienti con un GFR <30 ml/min per 1,73 m² e in pazienti con AKI di qualsiasi gravità dovuta alla sindrome epato-renale o nel periodo perioperatorio di un trapianto di fegato. Recentemente sono state proposte da Perazella ulteriori raccomandazioni [36] (full text), che sono state approvate dal Gruppo di Lavoro:

1. È preferibile l'utilizzo di un chelante macrociclico (negli USA Gadoteridolo), rispetto ai chelanti lineari. Il rischio associato ai vari agenti contenenti Gd è probabilmente diverso. La Gadodiamide, la formulazione a base di chelanti lineari non ionici, mantiene il più elevato rischio, in base a dati epidemiologici e studi su animali. Il Gadopentetato, il prodotto a base di chelante lineare ionico, probabilmente ha un rischio intermedio, inferiore rispetto a quello di chelanti lineari non ionici ma superiore rispetto a quello di chelanti macrociclici. Il Gadoteridolo, l'unico chelante macrociclico approvato dalla FDA, presenta meno rischi. Chiaramente, dosaggi elevati e grandi dosi cumulative di tutti questi agenti aumentano il rischio di NSF.
2. La dimostrazione di significative quantità di Gd insolubile nella pelle dei pazienti con NSF, mesi dopo l'esposizione a mdc a base di Gd e dopo svariati processi di rimaneggiamento dei tessuti, suggerisce che il Gd subisca una transmetallazione in vivo. A supporto dell'importanza della transmetallazione, il fatto che tutti i casi di NSF segnalati prima del 2009 sono stati associati a mdc lineari per MRI (per una rassegna, vedi Kay [44]) che hanno minore stabilità termodinamica e una stabilità cinetica o condizionale che favorisce la transmetallazione. Tuttavia, è stato descritto un recente caso di NSF in un paziente dializzato dopo l'esposizione ad un chelante macrociclico [45] (full text), e sono segnalati almeno altri due casi [46].
3. Utilizzare il dosaggio minimo necessario per ottenere le immagini.
4. Evitare le esposizioni ripetute al Gd.
5. Considerare l'esecuzione di IHD dopo l'esposizione (e nei successivi due giorni) in pazienti che sono già in IHD, pur riconoscendo che non ci sono dati a favore della prevenzione di NSF con questa modalità.

Questa raccomandazione si basa sulla farmacocinetica del Gd e sul beneficio teorico di rimuoverlo con IHD (>95% clearance plasmatica). La PD elimina piuttosto male queste sostanze.

Materiale supplementare

Appendice E: Rischi con mdc a base di Gadolinium.

Il materiale supplementare è presente nel sito contenente la versione online di questo testo. (www.kdigo.org)

Sezione 4.3: strategie non farmacologiche di prevenzione di CI-AKI

Sono state valutate numerose strategie per prevenire l'insorgenza di CI-AKI. Sterling et al. hanno recentemente riassunto la maggior parte di queste strategie e le hanno classificate come certe, possibili, o di dubbio valore [47]. Tra le varie strategie, questi autori ritengono certe unicamente: l'espansione della volemia per via parenterale, la riduzione al minimo del volume del mdc utilizzato, l'uso di mdc a bassa osmolarità (o iso-osmolari) e non-iodati. Una recente meta-analisi di Kelly et al. che include RCT in cui sono stati somministrati N-Acetilcisteina (NAC), teofillina, fenoldopam, dopamina, iloprost, statine, furosemide o mannitolo, e che comprende studi fino al novembre 2006, fornisce una panoramica eccellente in merito [48].

Dose/volume del MDC

4.3.1: Utilizzare la più bassa dose possibile di mdc nei pazienti a rischio di CI-AKI. (senza grading)

Razionale

È stata riconosciuta la correlazione tra il volume di mdc somministrato e il rischio di CI-AKI [49]. Nella stragrande maggioranza dei lavori che si occupano di CI-AKI conseguente a procedure coronariche, le dosi di mdc sono espresse solo in volumi. Il Gruppo di Lavoro ritiene che tale unità di misura possa essere fuorviante, poiché le concentrazioni di mdc disponibili in commercio variano da 140 a 400 milligrammi di iodio per millilitro, un valore quasi triplo. Il Gruppo di Lavoro raccomanda pertanto che sia preferibile esprimere la dose di mdc in relazione sia al volume che alla concentrazione, per esempio, dei grammi di iodio, che sono anche direttamente legati alla capacità diagnostica, che è lo scopo primario del mdc. Tale "doppia" espressione faciliterebbe anche il confronto tra i diversi studi in merito alla epidemiologia ed alla prognosi della CI-AKI. È ben noto che, quando si misura la clearance plasmatica di un marcatore di GFR (ad esempio, con il mdc ioexolo), la AUC è direttamente proporzionale alla dose di ioexolo e inversamente proporzionale al GFR. Così, attraverso la stima matematica della AUC e conoscendo la dose di iodio iniettato, il GFR può essere calcolato attraverso il rapporto dose/AUC. Così, $AUC = \text{dose}/GFR$, e la AUC è direttamente correlata alla esposizione sistemica ad un farmaco, compreso il mdc, che, a sua volta, è principalmente correlata alla sua efficacia e tossicità [50]. Un interessante studio sperimentale ha valutato la correlazione tra il rapporto dose calcolata/CrCl e la AUC misurata sperimentalmente per lo iodixanolo [51]. I valori di AUC determinati sperimentalmente risultavano altamente correlati con il rapporto dose/CrCl. Questo rapporto potrebbe quindi essere un modo rapido e preciso per stimare l'AUC per un mdc iodato, senza la necessità di raccogliere molteplici campioni ematici. Un recente studio condotto da Nyman et al. nei pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica ha calcolato la probabilità di insorgenza di CI-AKI (incremento della SCr >0,5 mg/dl [$>44,2 \mu\text{mol/l}$] o presenza di oliguria/anuria) a vari livelli di eGFR sulla base di un rapporto g-I (grammi di iodio)/eGFR di 1:2, 1:1, 2:1 e 3:1 [52]. Con un rapporto <1, il rischio di CI-AKI risultava del 3%, mentre era del 25% con un rapporto ≥ 1 . Questo ed altri studi preliminari indicano che un rapporto g-I/GFR <1 può essere relativamente sicuro in un paziente in assenza di altri fattori di rischio [52] [53] (full text)

[54]. Infine, è stata studiata in modo prospettico, in pazienti con infarto miocardico acuto, l'associazione tra il volume assoluto di contrasto, il volume correlato con il peso corporeo e con laSCr, l'incidenza di CI-AKI (incremento di SCr $\geq 25\%$), e l'outcome clinico [55]. Per ogni paziente, la dose massima di contrasto è stata calcolata secondo la formula ($5 \times \text{peso corporeo [kg]} / \text{SCr}$), ed è stata inoltre valutata la ratio del mdc - definita come il rapporto tra il volume medio di contrasto somministrato e la dose massima calcolata. Lo sviluppo di CI-AKI è stato associato sia con il volume del mdc che con la ratio. Ulteriori misure radiologiche per prevenire la CI-AKI possono essere trovate nella Tabella 4.2.

Via di somministrazione dei mdc

Il rischio di CI-AKI sembra essere maggiore dopo la somministrazione del mdc per via arteriosa piuttosto che venosa. Infatti, nei rari studi in cui è stato incluso un appropriato gruppo

Tabella 2. Tabella 4.2 Ulteriori misure radiologiche per ridurre la CI- AKI

Alcune strategie relative alla CT in pazienti a rischio di CIAKI

Eseguire la CT, quando possibile, senza mdc; valutare l'esame e discutere con il medico/chirurgo di riferimento prima di decidere sulla necessità del mdc.

In pazienti di corporatura esile è necessario dosare il mdc per chilogrammo di peso corporeo al fine ridurre la quantità di mdc.

Quando si eseguono CTangiografie, adattare la durata dell'iniezione alla durata della scansione, in modo che l'iniezione non si prolunghi oltre il termine della scansione.

usare una quota aggiuntiva di soluzione salina per diminuire la quantità di mdc, utilizzando il mdc che altrimenti rimarrebbe nello spazio morto delle vene del braccio, può far risparmiare 10-20 ml di mdc.

usare 80 kVp; la dose del mdc può essere ridotta di 1.5-1.7 rispetto alla dose usata a 120 kVp, che aumenta l'attenuazione dello iodio, e aumentare il carico del tubo radiogeno (misurato in mAs) per mantenere ottimale il rapporto segnale-rumore.

un'ulteriore riduzione del mdc può essere adottata nei pazienti in cui sia nota una ridotta gittata cardiaca (non è raro nei pazienti con insufficienza renale) sottoposti a esami CTangiografici.

Alcune strategie angiografiche nei pazienti a rischio di CIAKI

Usare il biplano quando indicato.

Evitare iniezioni di prova, la stessa quantità può essere sufficiente per una diagnostica di angiografia digitale di sottrazione.

Esaminare ogni scansione prima di eseguire la successiva; evitare proiezioni inutili.

Ridurre il kilovoltaggio nei pazienti con basso peso corporeo; può essere utilizzata una minore concentrazione di iodio.

Valutare l'importanza fisiologica di una stenosi mediante la misurazione del gradiente di pressione trans-stenotico e la riserva di flusso frazionale, una tecnica ben accettata e validata per la circolazione coronarica. Per diversi letti arteriosi, eseguire una manometria di una probabile stenosi invece di effettuare proiezioni multiple.

Evitare la ventricolografia: l'ecocardiografia (e "l'eco con contrasto") è sempre un'alternativa ragionevole.

Usare concentrazioni di mdc isotoniche con il plasma per preparazioni da iniettare nell'arteria renale.

Quando si sospetta una stenosi dell'arteria renale, mappare l'origine delle principali arterie renali con procedure non invasive (ad esempio, CT senza mdc) per ottenere adeguate proiezioni angiografiche renali iniziali ed evitare scansioni inutili, o eseguire una manometria iniziale.

la CO₂ può essere utilizzata come mdc in esami con somministrazione venosa e al di sotto del diaframma per esami con somministrazione arteriosa, o in alternativa si possono utilizzare mdc iodati con lo stesso effetto di contrasto, cioè ad una concentrazione di circa 40 mg di iodio per millilitro.

Poiché l'effetto di contrasto di 0.5 M di Gd è stato considerato come diagnostico da molti ricercatori (in ambito coronarico, renale, di arteriografia aorto-femorale, ecc), i mdc iodati possono essere diluiti alla stessa densità, cioè circa 75 mg di iodio per millilitro.

Usare cateterizzazioni selettive o superselettive quando appropriate, ad esempio, "single leg run-off" (ossia la somministrazione selettiva di md.c. nel circolo arterioso dell'arto inferiore che si vuole studiare).

ridurre il flusso aortico e la quantità di mdc tramite l'occlusione temporanea delle arterie femorali con lacci emostatici durante l'esecuzione di un'aortografia.

Gd, Gd; kVp, picco di kilovoltaggio

(with the permission of Kidney International)

di controllo senza esposizione al mdc, non è stata osservata nessuna differenza significativa nel tasso di CI-AKI tra i pazienti che hanno ricevuto il mdc iodato per via i.v.) e i soggetti controllo che non lo hanno ricevuto [56] [57] [58]. Quindi, il rischio di CI-AKI con la somministrazione per via i.v. del mdc è probabilmente molto basso. Sono stati riportati casi di CI-AKI conseguenti alla somministrazione i.v. di mdc per CT solo nel 4% dei pazienti con insufficienza renale cronica [59]. Katzberg e Lamba hanno riepilogato i sei studi sulla CI-AKI dopo somministrazione i.v. di mdc in pazienti a rischio, tutti affetti da CKD di grado moderato [60]. L'incidenza complessiva di CI-AKI in questi studi, utilizzando l'attuale generazione di mdc a bassa osmolarità, era circa il 5%.

Considerate le difficoltà logistiche in ambito ambulatoriale, l'uso di specifiche misure profilattiche prima della somministrazione di mdc per via i.v. potrebbe essere limitato a quei soggetti che sono ad un livello di rischio basale più elevato di quanto sarebbe se dovessero essere sottoposti ad una procedura per via i.a. [61]. Questa conclusione, tuttavia, può essere troppo ottimistica quando applicata a pazienti critici sottoposti a CT in emergenza [11].

La maggior parte della letteratura sulla CI-AKI e sulla sua prevenzione implica la somministrazione i.a. di mdc [61] [62]. Il maggior rischio di sviluppare CI-AKI con la somministrazione per via i.a. è probabilmente dovuta alla esposizione più diretta dei reni al mdc, o al fatto che, in generale, gli esami con somministrazione endoarteriosa di contrasto vengono eseguiti in pazienti che presentano un rischio più elevato [63].

Raccomandazioni Di Ricerca

Trials randomizzati dovrebbero esplorare se è indicato sospendere ACE-I e/o ARB in pazienti a rischio di CI-AKI.

Sono necessari ulteriori studi per determinare meglio l'esatta correlazione tra la dose di mdc e il rischio di CI-AKI.

Selezione Del Mdc

4.3.2: Si raccomanda di utilizzare sia mdc iodati iso-osmolari che a bassa osmolarità, piuttosto che mdc iodati ad alta osmolarità nei pazienti ad aumentato rischio di CI-AKI. (1B)

Razionale

Questa raccomandazione è supportata dalle tabelle di sintesi dei diversi RCT e dalle tavole del profilo di evidenza (Tabelle Supplementari 19-21).

Mdc ad alta osmolarità vs iso-osmolari o a bassa osmolarità

La raccomandazione di evitare i mdc ad alta osmolarità si basa sulla vecchia letteratura, dal momento che non sono disponibili recenti RCT di confronto tra mdc iodati ad alta/bassa osmolarità ed iso-osmolari. Inoltre, i mdc ad alta osmolarità sono stati praticamente abbandonati nelle moderne Unità di Radiologia. Sia la revisione di Goldfarb et al. [64], che la meta-analisi di Barrett e Carlisle che unisce 24 studi randomizzati [65], suggeriscono che il rischio di CI-AKI sia ridotto con mdc sia ad alta che a bassa osmolarità in diversi pazienti stabili con funzione renale normale, ma che a differenza dei contrasti ad alta osmolarità, quelli a bassa osmolarità siano meno nefrotossici nei pazienti con una compromissione pre-esistente della funzionalità renale.

Mdc a bassa osmolarità vs iso-osmolari

La questione fortemente dibattuta qui è se i mdc iso-osmolari siano più sicuri dei contrasti a bassa osmolarità nei pazienti ad elevato rischio. Questa domanda è stata oggetto di una serie di studi randomizzati, revisioni sistematiche e meta-analisi ([Tabelle Supplementari 19 e 21](#)).

Abbiamo suddiviso gli studi che rispettavano i nostri criteri di inclusione (vedi capitolo 1.2) in quelli con somministrazione i.a. del mdc e quelli con somministrazione i.v. Abbiamo usato le definizioni generali di CI-AKI fornite nei vari studi (un aumento della SCr di >25% o di 0,5 mg/dl [44.2 μmol/l]) verificatosi entro 72 ore dopo la somministrazione di mdc, in assenza di una eziologia alternativa che spieghi l'alterazione della funzione renale.

In totale, sono stati identificati 14 RCT che soddisfano i criteri di ricerca. Sono stati trovati dieci RCT con somministrazione i.a. di mdc, e quattro con somministrazione i.v. ([Tabelle Supplementari 19 e 21](#)). La qualità delle evidenze è moderata e, in generale, non è stato riscontrato alcun beneficio o, per lo meno, nessun consistente beneficio per i mdc isosmolari non ionici (iodixanolo) rispetto a quelli a bassa osmolarità ionici o non ionici. In otto studi che hanno confrontato i mdc assunti per via i.a. [17] ([full text](#)) [66] ([full text](#)) [67] [68] [69] [70] [71] [72] alcuni hanno mostrato la superiorità dei mdc iso-osmolari (iodixanolo), rispetto a ioexolo [66] e iopromide [71]. Non c'era differenza nel confronto tra iodixanolo e iopamidolo [17] ([full text](#)) [68], iopromide [67] [68] [69], e ioversa [72]. Un recente studio prospettico, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, ha confrontato gli effetti renali di iodixanolo con il contrasto a bassa osmolarità ionico iopamidolo, in 526 soggetti con CKD e diabete mellito sottoposti ad angiografia coronarica a scopo diagnostico e/o terapeutico [70]. L'incidenza di CI-AKI in tutto è stata del 10,5% (11,2% nel braccio esposto a iodixanolo e 9,8% nel braccio esposto a iopamidolo, NS). La quantità di mdc, la quantità di soluzione salina somministrata, la frequenza delle procedure interventistiche coronariche, e il grado di malattia renale basale e di diabete mellito erano simili tra i bracci di trattamento. Infine, una recente meta-analisi (Figura 4.2) ha analizzato studi che confrontavano iodixanolo con i contrasti a bassa osmolarità [73]. Il RR aggregato era di 0,68 (95%, CI 0,46-1,01; $p = 0,06$). Negli studi che includevano pazienti con funzione renale normale dopo somministrazione i.a. di contrasto, il RR era 0,82 (95% CI 0,45-1,51; $p = 0,53$). Negli studi che includevano solo i pazienti con funzione renale compromessa dopo somministrazione i.a. di contrasto, il RR era 0,59 (95% CI 0,33-1,07; $p = 0,08$). Tuttavia, in tutti e tre gli studi in cui il contrasto a bassa osmolarità utilizzato era lo ioexolo, il rischio di CI-AKI era significativamente inferiore rispetto a quelli con iodixanolo (RR 0,38, CI 95% 0,21-0,68; $P < 0,01$). Al contrario, il rischio di CI-AKI non differiva in modo significativo nei due studi in cui lo iodixanolo è stato confrontato con altri mdc a bassa osmolarità (RR 0,95, 95% CI 0,50-1,78; $P = 0,86$). Lo Iodixanolo non è quindi associato ad un rischio significativamente ridotto di CI-AKI rispetto a tutti i mdc a bassa osmolarità. Tuttavia, nei pazienti con funzione renale ridotta, lo iodixanolo è associato ad un ridotto rischio di CI-AKI rispetto allo ioexolo.

L'eterogeneità clinica tra tutti questi studi, per quanto riguarda la funzione renale basale e la prevalenza di diabete mellito, ostacola la possibilità di confrontarne i risultati, ma può ampliare l'applicabilità dei risultati coerenti tra i diversi gruppi a rischio, a condizione che i meccanismi di nefrotossicità indotta dal contrasto siano gli stessi. Si noti, inoltre, che in tutti questi studi sono state utilizzate diverse definizioni di CI-AKI e che la tempistica del dosaggio della SCr dopo l'iniezione del mdc non è stata uniforme. È stato dimostrato che la determinazione di CI-AKI può essere differente a seconda del momento in cui viene effettuata [74]. Ci si potrebbe aspettare che gli studi in cui è stata effettuata una misura standardizzata e simultanea della funzionalità renale tra i due bracci siano probabilmente i più validi. Infine, nei vari studi sono stati utilizzati diversi tipi e diverse quantità di fluidi per

l'espansione volemica e diverse strategie farmacologiche di prevenzione, per cui effettuare confronti risolutivi è praticamente impossibile.

Iodixanolo vs ioxaglate per via i.a.

Due studi soddisfacevano i criteri di inclusione; uno di questi [75] (full text) ha dimostrato una superiorità dello iodixanolo vs lo ioxaglate, ma ciò non è stato confermato nello studio di Mehran et al. [76] (full text), che non ha riscontrato alcuna differenza tra questi due mdc. Anche se in generale il numero di pazienti era consistente, c'era eterogeneità tra i contrasti con cui lo iodixanolo è stato confrontato. Inoltre, il costo dello iodixanolo è probabilmente superiore a quello della maggior parte dei mdc a bassa osmolarità. Non sono stati effettuati studi di confronto tra i vari mdc a bassa osmolarità. Sulla base dei profili di evidenza (Tabelle Supplementari 19 e 20) e di una più recente meta-analisi [73] (Figura 4.2) degli studi che confrontano la somministrazione i.a. di mdc a bassa osmolarità e iso-osmotici, il Gruppo di Lavoro non ha riscontrato evidenze tali da poter raccomandare un tipo di contrasto piuttosto che un altro.

Somministrazione per via i.v.

Ci sono quattro studi in cui viene effettuata la somministrazione di contrasto per via i.v. che soddisfano i criteri di inclusione: quelli di Barrett et al. [59], di Kuhn et al. [77], di Thomsen et al. [78], e di Nguyen et al. [79]. La conclusione generale, sulla base del profilo di evidenze riassunto nella Tabella Supplementare 20 del confronto tra mdc a bassa osmolarità vs iso-osmolari per via i.v., è che non vi è alcun vantaggio a favore del mdc non ionico iso-osmolare

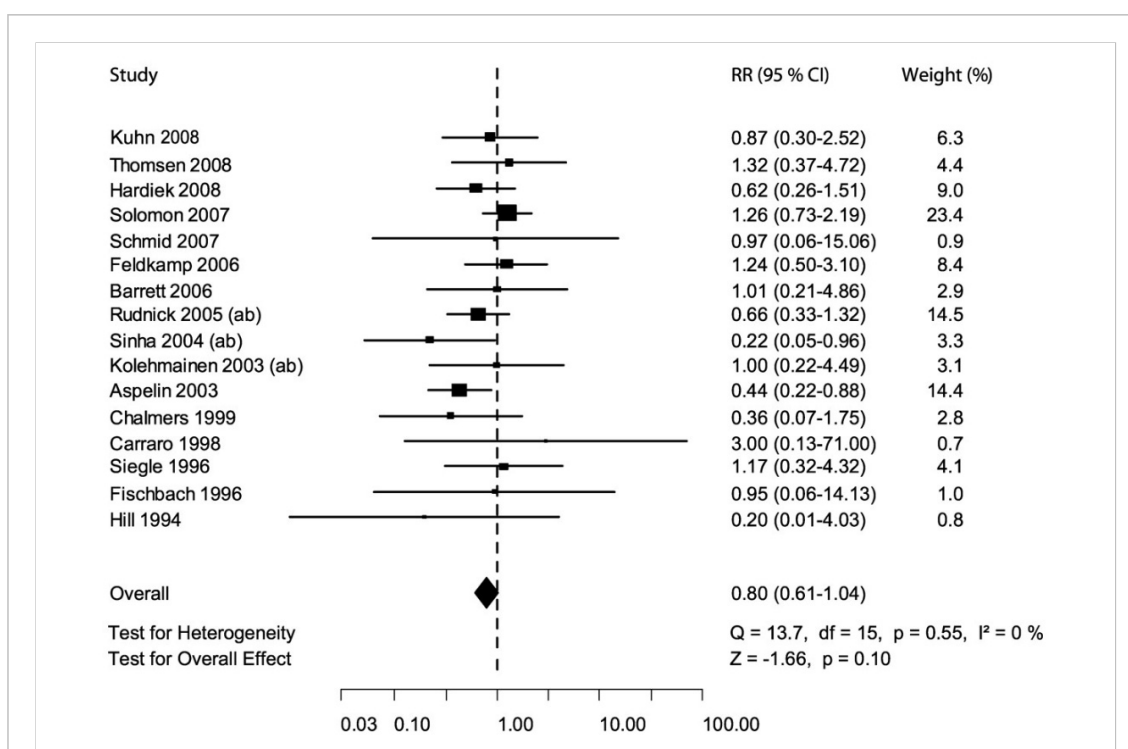


Figura 2.
Rischio di nefropatia indotta da contrasto.

Iodixanolo vs mdc a bassa osmolarità non ionici e rischio di nefropatia indotta da contrasto. Ristampato da Heinrich MC, Haberle L, Muller V et al. Nephrotoxicity of iso-osmolar iodixanol compared with nonionic low osmolar contrast media: meta-analysis of randomized controlled trials. Radiology 2009; 250: 68-86, copyright 2009, da Radiological Society of North America [73]; accesso: <http://radiology.rsna.org/content/250/1/68.long>

(with the permission of Kidney International)

(iodixanolo); la qualità complessiva delle prove Questa conclusione è supportata dalla recente metanalisi sopra citata che, in sette studi di confronto tra la somministrazione per via i.v. di iodixanolo vs quella di mdc a bassa osmolarità, non ha mostrato alcuna differenza statisticamente significativa riguardo all'insorgenza di CI-AKI (RR 1,08, CI 95% 0,62-1,89; $p=0,79$). L'analisi per sottogruppi non ha evidenziato la superiorità di alcun contrasto in studi con soggetti con normale funzione renale (RR 1,12, CI 95% 0,35-3,65; $p=0,85$) o in studi con pazienti con ridotta funzionalità renale (RR 1,07, 95% CI 0,56-2,02; $p=0,84$).

Nel confronto testa a testa con diversi contrasti a bassa osmolarità, lo iodixanolo ha dimostrato di essere superiore allo iopromide, ma non a iopamidolo e iomeprolo. È tuttavia difficile determinare se questo sia semplicemente dovuto a risultati spuri in un piccolo numero di confronti, o a vere differenze tra gli agenti a bassa osmolarità. Fino a che non saranno disponibili studi comparativi migliori tra i diversi mdc, il Gruppo di Lavoro non è in grado di trarre conclusioni definitive sulla scelta di mdc iso-osmolare vs a bassa osmolarità.

Raccomandazioni di ricerca

Ulteriori studi di confronto tra i diversi mdc devono essere eseguiti al fine di trarre conclusioni definitive sulla scelta tra mdc iso-osmolari vs a bassa osmolarità. Una definizione più uniforme di CI-AKI, come suggerito in queste linee guida, dovrebbe essere usata come endpoint.

Materiale supplementare

Tabella supplementare 19: profilo di evidenze di RCT che esaminano l'effetto dei mdc iso-osmolari vs a bassa osmolarità per via intrarteriosa sulla prevenzione della CI- AKI.

Tabella supplementare 20: profilo di evidenze di RCT che esaminano l'effetto dei mdc iso-osmolari vs a bassa osmolarità per via endovenosa sulla prevenzione della CI- AKI.

Tabella supplementare 21: profilo di evidenze di RCT che esaminano l'effetto dei mdc iso-osmolari vs a bassa osmolarità sulla prevenzione della CI- AKI.

Il materiale supplementare è presente nel sito contenente la versione online di questo testo. (www.kdigo.org)

Sezione 4.4: Le strategie di prevenzione farmacologica della CI- AKI

Idratazione

L'espansione del volume extracellulare, quando viene somministrato mdc, può servire a contrastare sia le alterazioni emodinamiche intra-renali che gli effetti tossici tubulo-diretti coinvolti nella fisiopatologia della CI-AKI. Gli effetti neuro-umorali dell'espansione volemica che possono attenuare l'ipossia midollare da mdc includono la soppressione della vasopressina e l'inibizione dell'asse renina-angiotensina; tuttavia, anche un'aumentata sintesi di prostaglandine vasodilatanti renali potrebbe essere implicata [80] (full text).

L'espansione volemica può anche ridurre in maniera diretta il danno cellulare per diluizione del mdc, in particolare nei segmenti tubulari della midollare. Allo stesso modo, l'espansione del volume intravascolare può diminuire la viscosità dei fluidi tubulari aumentata dal mdc radiologico [81]. È importante notare che questi potenziali effetti benefici dell'espansione volemica sono ipotetici e che i precisi meccanismi mediante i quali agirebbe sulla CI- AKI restano sconosciuti.

4.4.1: Nei pazienti ad aumentato rischio di CI- AKI si raccomanda l'espansione volemica e.v. con soluzione isotonica, di cloruro di sodio o bicarbonato di sodio, piuttosto che nessuna espansione volemica ev. (1A)

Razionale

Nonostante la disidratazione sia considerata un importante fattore di rischio per AKI, non ci sono RCT che abbiano valutato direttamente il vantaggio dell'idratazione rispetto al placebo nella prevenzione dell'AKI.

Tuttavia, studi randomizzati hanno confrontato diversi fluidi, associandoli con altre procedure [82] (full text). Inoltre, il confronto tra i risultati osservati in questi trial [82] (full text) e il controllo storico di soggetti non trattati [83] suggerisce un rilevante beneficio della somministrazione di fluidi. In particolare, l'espansione volemica e il trattamento della disidratazione sono interventi consolidati nella prevenzione della CI-AKI. Una recente propensity-analysis, però, ha evidenziato che le strategie di prevenzione per la CI- AKI sono attuate in maniera non uniforme [84]. La somministrazione di fluidi i.v. prima e dopo mdc è stata fatta solo in 264 dei 660 pazienti dello studio (40,0%), più frequentemente nei pazienti sottoposti a coronarografia rispetto a CT (91,2% vs 16,6%). Anche altre misure preventive, quali la somministrazione di NAC o la sospensione dei FANS, sono state applicate raramente. Solo il 39,2% dei pazienti ha ricevuto NAC, e solo al 6,8% dei pazienti è stato prescritto di sospendere i FANS. In una propensity-analysis, l'idratazione i.v. è stata associata ad una riduzione di CI- AKI. L'incidenza di CI- AKI è stata più bassa dopo CT (range 0,0-10,9%) e più alta dopo angiografia non coronarica (range 1,9-34,0%).

I liquidi testati nella prevenzione di CI-AKI sono la soluzione salina ipotonica (0,45%), la soluzione salina isotonica (0,9%) e la soluzione isotonica con bicarbonato di sodio. L'interpretazione di tutti questi studi è ostacolata dal fatto che non tutti gli altri fattori di rischio (suscettibilità) per CI-AKI sono stati considerati (età del paziente, presenza di CKD e/o diabete prima della somministrazione del mdc, tipo e dose del mdc, l'associazione di NAC ed altri fattori di rischio) [vedere il capitolo 2.2].

Non vi è alcuna chiara evidenza in letteratura che indichi quantità e durata ottimali dell'idratazione per la prevenzione di CI-AKI, ma la maggior parte degli studi suggerisce che i liquidi debbano essere iniziati almeno 1 ora prima e continuati per 3-6 ore dopo la somministrazione del mdc. In uno studio, una "buona" diuresi (>150 ml/h) nelle 6 ore dopo la procedura radiologica è stata associata a riduzione di AKI [85].

Poiché non tutti i cristalloidi isotonici somministrati i.v. rimangono nel torrente vascolare, per ottenere un flusso urinario di almeno 150 ml/h, un volume $\geq 1.0-1.5$ ml/kg/h deve essere somministrato i.v. per 3-12 ore prima e per 6-12 ore dopo l'esposizione al mdc.

Mueller et al. [86], in uno studio su 1620 pazienti sottoposti a coronarografia, hanno trovato che l'uso di soluzione salina 0,9%, rispetto alla soluzione salina 0,45% in destrosio, ha significativamente ridotto l'incidenza di CI-AKI. La somministrazione di soluzione salina isotonica mantenuta prima e dopo l'iniezione di mdc sembra, dunque, essere più protettiva rispetto a volumi equivalenti di soluzione salina ipotonica [80] (full text).

Sebbene il meccanismo con cui il sodio bicarbonato, al di là del suo effetto di espansione volemica, potrebbe ridurre ulteriormente la CI-AKI rimanga poco definito, è stato ipotizzato che l'infusione di bicarbonato di sodio possa diminuire la generazione di radicali liberi mediata dalla reazione di Haber-Weiss aumentando il pH tubulare. La reazione di Haber-Weiss è più attiva ad un basso livello di pH [87].

L'infusione di bicarbonato di sodio può eliminare anche il potente agente ossidante perossinitrato, prodotto tramite una via mediata dall'ossido nitrico [88] (full text). Le specie reattive dell'ossigeno attivano i mediatori dell'infiammazione indotti da citochine, con conseguente danno alle cellule tubulari prossimali [89] ed è probabile che l'attivazione di questi mediatori sia influenzata dall'ipossia tissutale e dall'acidosi intracellulare midollare [90].

Vale la pena notare che, in uno studio relativamente piccolo in bambini con insufficienza renale cronica stabile, la combinazione di acetazolamide per os (che rende alcalino il pH urinario) più soluzione fisiologica i.v. era più efficace del bicarbonato i.v. per la prevenzione di CI-AKI [91].

Si potrebbe anche ipotizzare che il bicarbonato di sodio abbia maggiore effetto nel ridurre la viscosità intratubulare causata dal mdc, rispetto alla soluzione fisiologica, poiché provoca un minor riassorbimento tubulare di sodio.

Le soluzioni di bicarbonato di sodio sono state confrontate con la soluzione fisiologica nella prevenzione della CI-AKI, con o senza NAC. Sono disponibili alcune revisioni sistematiche sull'efficacia del bicarbonato di sodio e della fisiologica nella prevenzione di CI-AKI [92] (full text) [93] [94] (full text) [95] [96] [97] [98].

La più recente e probabilmente la più completa review sistematica [98] ha analizzato MEDLINE, PubMed, EMBASE ed il Cochrane Central Register of Controlled Trials dal 1950 al dicembre 2008, includendo atti di convegni e ClinicalTrials.gov, senza alcuna restrizione di lingua (Figura 4.3).

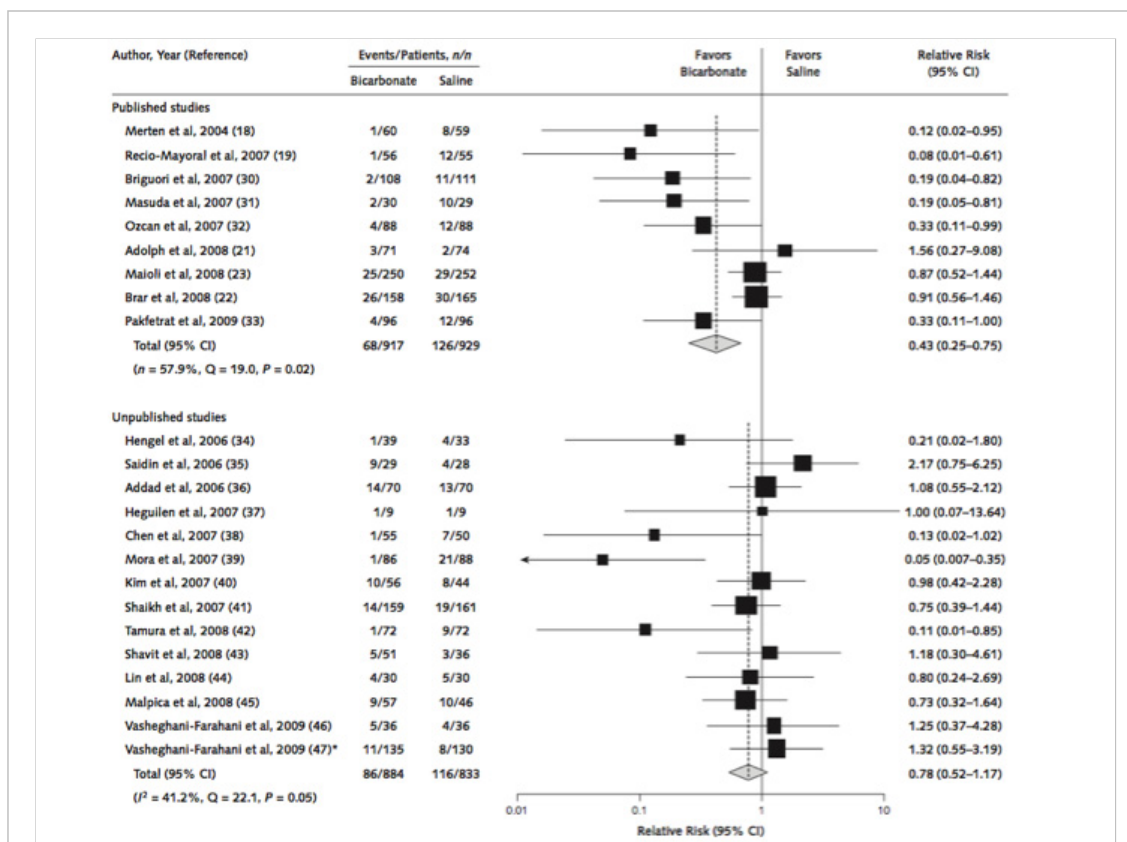


Figura 3.

Bicarbonato vs salina e il rischio di CI-AKI. Ristampato da Zoungas S, Ninomiya T, Huxley R et al. Systematic review: sodium bicarbonate treatment regimens for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Ann Intern Med* 2009; 151: 631-638 da American College of Physicians [98]; accesso: <http://www.annals.org/content/151/9/631.full>.

(with the permission of Kidney International)

Questa revisione sistematica ha incluso RCT sulla somministrazione i.v. di bicarbonato di sodio che definivano a priori la CI-AKI come aumento del 25% della SCr basale o aumento assoluto di 0,5 mg/dl (44.2 μ mol/l) dopo mdc. Sono stati inclusi 23 studi pubblicati e non, per un totale di 3563 pazienti e 396 episodi di CI- AKI. Il RR aggregato era 0,62 (CI 95% 0,45-0,86), con una significativa eterogeneità tra gli studi, dovuta in parte alla differenza nelle stime tra gli studi pubblicati e quelli non pubblicati: RR 0.43 (95% CI 0,25-0,75) vs 0,78 (95% CI 0,52-1,17), rispettivamente. La meta-regressione ha mostrato che piccoli studi di scarsa qualità, che valutavano l'outcome subito dopo la somministrazione di mdc, suggerivano un potenziale beneficio del bicarbonato ($P < 0.05$ per tutti). Non sono stati identificati chiari effetti del trattamento sul rischio di dialisi, insufficienza cardiaca e mortalità totale.

Le [Tabelle supplementari 22 e 23](#) riassumono i risultati degli RCT in cui il bicarbonato isotonic è stato confrontato con la sola soluzione salina isotonica, senza altri interventi "preventivi". Nelle tabelle sono stati inclusi solo studi pubblicati con almeno 50 pazienti in entrambi i bracci. Solo tre studi hanno confrontato direttamente il bicarbonato isotonic con la salina isotonica [87] [99] [100]. In un quarto studio di Brar et al. [101] NAC è stata inclusa rispettivamente nel 47% e 46% dei pazienti in entrambi i bracci dello studio (bicarbonato vs salina). Il primo studio era un piccolo RCT monocentrico [87] che ha incluso 119 pazienti, con SCr stabile $\geq 1,1$ mg/dl (97,2 μ mol/l), randomizzati a infusione di soluzione fisiologica o bicarbonato isotonic prima e dopo la somministrazione di mdc. L'incidenza di CI-AKI (definita come incremento del 25% della SCr basale entro 48 ore) era 1,7% nel gruppo bicarbonato, e 13,6% in quello trattato con soluzione salina.

Ozcan et al. [100] hanno confrontato tre protocolli di prevenzione: idratazione con bicarbonato di sodio, con cloruro di sodio e con cloruro di sodio associato a NAC per os (600 mg due volte al dì). L'incidenza di CI-AKI, definita come aumento della SCr $>25\%$ o di 0.5mg/dl (44.2 μ mol/l) dopo 48 ore, era significativamente inferiore nel gruppo trattato con sodio bicarbonato (4,5%) rispetto al solo cloruro di sodio (13,6%, $p = 0,036$). Dopo aggiustamento per il Mehran score per il rischio di nefropatia, il rischio di CI- AKI era significativamente ridotto con bicarbonato di sodio rispetto al solo cloruro di sodio (adjusted risk ratio 0,29; $p = 0,043$).

Al contrario, Adolph et al. [99] non hanno trovato differenze di incidenza di CI-AKI tra i due regimi di idratazione il primo giorno dopo la procedura angiografica; anche il secondo giorno, la maggior parte dei parametri erano simili in entrambi i gruppi. In nessuno degli studi sopra citati è stata necessaria la RRT.

Infine, un recente studio retrospettivo [102] ha definito CI- AKI come un aumento della SCr $\geq 25\%$ entro 48 ore dalla somministrazione di mdc, e ha paragonato il bicarbonato di sodio alla soluzione fisiologica in pazienti sottoposti a coronarografia. Un gruppo di pazienti ($n = 89$) riceveva profilassi con bicarbonato, l'altro soluzione fisiologica ($n = 98$). I pazienti nel gruppo bicarbonato avevano una malattia renale più grave con SCr basale maggiore ($1,58 \pm 0,5$ mg/dl; $140 \pm 44,2$ μ mol/l vs $1,28 \pm 0,3$ mg/dl; $113 \pm 26,5$ μ mol/l, $p = 0,001$) ed un eGFR inferiore rispetto al gruppo trattato con soluzione fisiologica. Dopo l'esposizione a mdc, si osservava una significativa riduzione dell'eGFR (6,4%) ed un aumento della SCr (11,3%) nel gruppo che riceveva soluzione salina e nessun cambiamento significativo nel gruppo trattato con bicarbonato. Tre pazienti (3,4%) nel gruppo trattato con bicarbonato, e 14 pazienti (14,3%) nel gruppo trattato con soluzione fisiologica, hanno sviluppato CI-AKI ($p = 0,011$). Due pazienti nel gruppo trattato con fisiologica, contro nessuno nel gruppo bicarbonato, hanno avuto bisogno di dialisi. Questo studio suggerisce che l'uso di bicarbonato di sodio i.v. è più efficace della soluzione fisiologica nel prevenire CI-AKI.

Tre studi hanno paragonato la somministrazione di bicarbonato e di soluzione salina, entrambi associati a NAC [103] (full text) [104] (full text) [105] (full text). Recio Mayoral et al. [105] (full text) hanno condotto uno studio prospettico monocentrico in 111 pazienti consecutivi con sindrome coronarica acuta sottoposti ad angioplastica in emergenza. Un gruppo di pazienti riceveva un'infusione di bicarbonato di sodio e NAC da poco prima dell'iniezione di mdc a 12 ore dopo l'angioplastica. Il gruppo di controllo riceveva il protocollo standard di idratazione costituito da fisiologica i.v. fino a 12 ore dopo l'angioplastica. In entrambi i gruppi, venivano somministrate due dosi di NAC per os il giorno successivo. Dopo l'angioplastica in urgenza, la SCr era aumentata $>0,5$ mg/dl ($>44,2$ $\mu\text{mol/l}$) rispetto al basale nel 1,8% dei pazienti che ricevevano bicarbonato e nel 21,8% di quelli trattati con soluzione salina. La mortalità e la necessità di RRT non erano significativamente differenti tra i due gruppi.

Briguori et al. [103] (full text) hanno randomizzato 326 pazienti con CKD (SCr ≥ 2 mg/dl [≥ 177 $\mu\text{mol/l}$] e/o eGFR <40 ml/min per $1,73$ m²), sottoposti ad angiografia coronarica e/o periferica in tre differenti protocolli di prevenzione: soluzione salina 0,9% più NAC (n = 111), bicarbonato di sodio più NAC (n = 108) e soluzione salina 0,9% più acido ascorbico più NAC (n = 107). CI-AKI era definita come aumento della SCr di $\geq 25\%$ rispetto a quella basale 48 ore dopo la procedura. CI-AKI si è verificata nel 9,9% dei pazienti nel gruppo trattato con soluzione salina più NAC, nel 1,9% nel gruppo bicarbonato più NAC ($p = 0,019$ vs gruppo salina più NAC) e nel 10,3% dei pazienti trattati con acido ascorbico, salina più NAC ($p = 1,00$ vs gruppo salina più NAC). Nessuna differenza è stata osservata nella mortalità e nella necessità di RRT tra i diversi gruppi.

Mentre questi due studi suggeriscono che una soluzione isotonica di bicarbonato possa fornire maggiori benefici rispetto alla soluzione fisiologica, in associazione con NAC o meno, non ci sono tuttavia evidenze conclusive.

Maioli et al. [104] (full text) hanno confrontato l'efficacia del sodio bicarbonato e della salina isotonica associati a NAC in uno studio prospettico su 502 pazienti con CrCl stimata <60 ml/min, e sottoposti ad angiografia o intervento coronarico. CI-AKI, definita come incremento assoluto di SCr $\geq 0,5$ mg/dl ($\geq 44,2$ $\mu\text{mol/l}$) nei 5 giorni successivi, si è verificata nel 10,8% dei pazienti: 10% di quelli trattati con sodio bicarbonato e 11,5% con soluzione fisiologica. Nei pazienti con CI-AKI, l'incremento medio della creatinina non era peraltro significativamente diverso nei due gruppi di studio. Sulla base di quest'ultimo studio prospettico, il bicarbonato non sembra essere più efficace della soluzione salina. Successivamente, uno studio retrospettivo di coorte condotto presso la Mayo Clinic ha valutato il rischio di CI-AKI associato all'uso di sodio bicarbonato, NAC, o loro combinazione, e sorprendentemente ha mostrato come il bicarbonato di sodio i.v. fosse associato ad un'aumentata incidenza di CI-AKI [106] (full text).

Mentre si potrebbe sostenere, in caso di dubbio, la scelta del regime potenzialmente più efficace, il Gruppo di Lavoro ha anche preso in considerazione il potenziale danno: le soluzioni di bicarbonato isotoniche sono preparate aggiungendo 154 ml di bicarbonato di sodio 8,4% (1 mmol/ml) a 846 ml di glucosata 5%, con una conseguente concentrazione finale di sodio e bicarbonato di 154 mmol/l ciascuno. Poiché la soluzione è spesso preparata al letto del paziente o nella farmacia dell'ospedale, un errore può portare all'infusione di bicarbonato ipertonico. Il potenziale danno da errore di dosaggio e il lavoro di preparazione della soluzione di bicarbonato, devono essere presi in considerazione nella pratica clinica quando si sceglie il bicarbonato al posto della soluzione fisiologica.

Nell'insieme, il Gruppo di Lavoro ha concluso che esiste un possibile, ma non certo, beneficio delle soluzioni di bicarbonato, basato complessivamente su evidenze di moderata qualità (Tabella Supplementare 22).

Come già detto il potenziale danno e il lavoro aggiuntivo della preparazione delle soluzioni di bicarbonato hanno indotto il Gruppo di Lavoro a non esprimere una preferenza a favore o contro (soluzione fisiologica o bicarbonato isotonico). Pertanto, entrambe possono essere utilizzate per la prevenzione della CI-AKI.

4.4.2 Si raccomanda di non utilizzare la terapia idropinica per os da sola in pazienti ad aumentato rischio di CI-AKI. (1C)

Razionale

L'espansione di volume con fluidi per os può avere qualche beneficio, ma non ci sono abbastanza prove per dimostrare che è efficace quanto l'idratazione i.v. [107].

Un piccolo RCT di 53 pazienti [108] sottoposti a cateterizzazione cardiaca in elezione ha rilevato che l'espansione del volume con fisiologica i.v. era più efficace di un introito idrico libero per os. Uno studio più recente [109] ha esaminato gli effetti dell'idratazione per os sulla funzione renale in 180 pazienti senza insufficienza renale, sottoposti ad angio-CT coronarica. I pazienti sono stati divisi in due gruppi: 106 soggetti con un aumento della SCr dopo angio-CT coronarica e 74 senza. La quantità di assunzione di liquidi per via orale era significativamente correlata alle variazioni percentuali di SCr e alle variazioni assolute di eGFR. In un'analisi di regressione multipla, la quantità di liquidi assunti per via orale era il solo fattore predittivo indipendente di un aumento della SCr. Tuttavia, un recente studio che confrontava l'idratazione per os (acqua con o senza bicarbonato) con quella i.v. (salina o bicarbonato isotonici), non ha trovato un'incidenza differente di CI-AKI in pazienti con insufficienza renale cronica lieve.

Se confermato in più grandi studi, questo regime potrebbe offrire un approccio ugualmente efficace e più pratico nel prevenire un peggioramento della funzione renale dopo mdc, senza aumentare l'ospedalizzazione o la mortalità intra-ospedaliera [110].

Ruolo del NAC nella prevenzione di CI- AKI

4.4.3: Si suggerisce di utilizzare NAC per via orale, insieme a cristalloidi isotonici i.v. nei pazienti ad aumentato rischio di CI-AKI. (2D)

Razionale

NAC ha dimostrato di proteggere dalla CI-AKI in molti, ma non in tutti gli studi; per una review, vedi McCullough [111] (full text). Inoltre, NAC è poco costosa e sembra essere sicura, anche se può avere alcuni effetti negativi sul miocardio e sul sistema della coagulazione [112] [113] [114].

La "sicurezza" del NAC dovrebbe essere rivalutata, in particolare quando viene utilizzata ad alte dosi i.v., come in alcuni degli RCT che studiano la CI-AKI. In studi prospettici sull'intossicazione da acetaminofene, il NAC i.v. ha determinato reazioni anafilattoidi fino al 48% dei partecipanti [115].

Sebbene la maggior parte di queste reazioni sia stata lieve, almeno un caso letale è stato riportato in un paziente con asma [116] (full text). Tuttavia le dosi utilizzate nell'intossicazione da acetaminofene sono molto superiori alle "dosi elevate" utilizzate nella prevenzione di CI-AKI.

In una recente revisione [117], è stato descritto che dosi di NAC di 300 mg/kg i.v. in 21 ore, di 980 mg/kg i.v. in 48 ore, e di 1330 mg/kg per os in 72 ore si sono dimostrate tutte rela-

tivamente efficaci nel prevenire l'epatotossicità nella maggior parte delle forme precoci di intossicazioni non complicate da acetaminofene.

Anche se diverse dosi di NAC sono state somministrate nella prevenzione di CI-AKI, le “alte” dosi i.v. utilizzate in uno studio [118] sono per lo più 2 x 1200 mg di NAC al giorno per 2-3 giorni, molto al di sotto delle dosi utilizzate nell'intossicazione da acetaminofene.

Una meta-analisi [119] di studi con NAC a dose elevata ha definito quest'ultima come dose giornaliera superiore a 1200 mg o singola dose periprocedurale superiore a 600 mg (si descrive come periprocedurale una dose somministrata immediatamente o entro 4 ore dall'esposizione al mdc).

Bisognerebbe anche ricordare che la FDA non ha mai autorizzato l'uso di NAC per la prevenzione di AKI.

Le [Tabelle Supplementari 24 e 25](#) riassumono i numerosi RCT in cui NAC è stato confrontato con placebo per valutare l'impatto sulla mortalità, la necessità di RRT, o la prevenzione di CI-AKI. Nella maggior parte degli studi l'idratazione i.v., con fisiologica o bicarbonato, è stata somministrata in entrambi i bracci. Inoltre, l'impatto di NAC su outcome importanti, come la mortalità per tutte le cause, la necessità di RRT, o il raddoppio dei livelli di SCr, è stato studiato solo raramente.

Allo stato attuale, non vi è alcuna prova che NAC orale o i.v. possa modificare la mortalità o la necessità di RRT dopo mdc nei pazienti a rischio di CI-AKI. L'unico studio che mostra una significativa diminuzione della mortalità ospedaliera è lo studio a tre bracci di Marenzi et al. [120] ([full text](#)) in pazienti sottoposti ad angioplastica primaria. La mortalità ospedaliera totale era superiore nei pazienti con CI-AKI, definita come un aumento del 25% della SCr, rispetto a quelli senza CI-AKI (26% vs 1%; $P < 0.001$). Nel gruppo di controllo i pazienti morti sono stati 13 (11%), nel gruppo che assumeva NAC a dose standard 5 (4%), e nel gruppo con NAC ad alte dosi 3 (3%) ($p = 0,02$).

Tutti gli altri studi non hanno mostrato un effetto favorevole sulla mortalità ([Tabella Supplementare 25](#)).

Nel complesso, queste evidenze sono state considerate di qualità moderata e il possibile effetto positivo sulla mortalità rimane dubbio.

L'effetto di NAC sull'incidenza di CI-AKI è abbastanza variabile. Come mostrato nella [Tabella Supplementare 24](#), la prova che NAC riduca CI-AKI, come definita nei diversi trial, deriva da studi con risultati piuttosto eterogenei, di qualità alta o modesta. In uno studio è stato osservato un effetto protettivo dose-dipendente [120] ([full text](#)): il rischio di CI-AKI era ridotto del 54,5% nel gruppo NAC a dose standard e del 75,8% nel gruppo NAC ad alte dosi. Questi risultati sono in netto contrasto con molti altri studi che non mostrano alcun effetto e, in particolare, con l'ampio studio di Webb et al. [121], terminato anticipatamente dopo l'arruolamento di 487 pazienti perché non ritenuto utile dal Data Safety Monitoring Committee. Come accennato in precedenza, gli studi di combinazione con NAC più bicarbonato [103] ([full text](#)) avevano rilevato un moderato beneficio, rispetto alla combinazione di NAC più soluzione salina.

Come recentemente sottolineato da Fishbane [122] ([full text](#)), la maggior parte degli studi pubblicati sull'utilizzo di NAC per la prevenzione di CI-AKI sono piuttosto piccoli e le meta-analisi sono state eseguite per aumentare la probabilità di spiegare l'utilità di NAC.

Ad oggi, 7 delle 11 meta-analisi che sono state pubblicate su questo argomento hanno riscontrato un netto beneficio del NAC nella prevenzione della CI-AKI [122] ([full text](#)). Tuttavia, la marcata eterogeneità negli studi e i bias di pubblicazione devono portare alla con-

clusione che “il raggruppamento dei dati per arrivare ad una stima sommaria dell'efficacia del trattamento dovrebbe essere evitato quando le evidenze presentano una significativa eterogeneità statistica e/o clinica” [123] [124].

Un recente RCT prospettico [125] è stato condotto in pazienti con ridotta funzionalità renale (clearance della creatinina ≤ 60 ml/min e/o SCr ≥ 1.1 mg/dl [≥ 97.2 μ mol/l]), confrontando un'alta dose di NAC orale con alte dosi di vitamina C. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a coronarografia. L'end-point primario era il massimo aumento di SCr, e l'end-point secondario era l'incidenza di CI-AKI, definita come incremento relativo del livello basale di SCr $\geq 25\%$ e/o un incremento assoluto ≥ 0.5 mg/dl (≥ 44.2 μ mol/l) nelle 48 ore successive alla somministrazione di mdc. Il massimo aumento di SCr era significativamente più basso nel gruppo NAC rispetto al gruppo acido ascorbico (-0.03 ± 0.18 mg/dl [-2.65 ± 15.9 μ mol/l] vs 0.04 ± 0.20 mg/dl [3.54 ± 17.7 μ mol/l]), rispettivamente ($p = 0.026$). L'incidenza di CI-AKI tendeva a essere a favore del NAC rispetto all'acido ascorbico, 1.2% vs 4.4% rispettivamente, anche se questa differenza non era significativa ($P = 0.370$). Un alto dosaggio orale di NAC sembrava quindi essere più vantaggioso rispetto all'acido ascorbico nella prevenzione di CI-AKI, in particolare nei pazienti diabetici con insufficienza renale cronica preesistente.

Infine, uno studio randomizzato controllato, in singolo cieco, ha valutato gli effetti di NAC su CI-AKI e danno da ripercussione in pazienti con infarto miocardico (MI) e soprasslivellamento del segmento ST sottoposti ad angioplastica primaria con moderati volumi di mdc (tra i 120-230 ml di un mdc iso-osmolare) [118]. I pazienti sottoposti ad angioplastica primaria sono stati randomizzati a ricevere una alta dose di NAC (1200 x 2 mg/die per 48 ore), oppure placebo più idratazione. CI-AKI si è verificata nel 14% del gruppo NAC e nel 20% del gruppo placebo ($p = 0.28$). Inoltre il myocardial salvage index era simile nei due gruppi di trattamento.

La produzione di specie reattive dell'ossigeno e l'ossidazione di lipoproteine a bassa densità, marcatori di stress ossidativo, erano ridotte del 20% nel gruppo NAC e invariate nel gruppo placebo.

Quindi alte dosi di NAC *ev*, nonostante abbiano dimostrato di ridurre lo stress ossidativo, non forniscono un vantaggio clinico rispetto al placebo, per quanto riguarda la CI-AKI ed il danno da ischemia-riperfusion miocardica in pazienti non selezionati sottoposti ad angioplastica.

Trivedi et al. [119] hanno pubblicato una metanalisi di tutti gli studi prospettici in cui i pazienti venivano randomizzati a ricevere, per os o i.v., alte dosi di NAC (>1200 mg/die o una singola dose periprocedurale >600 mg entro 4 ore dall'esposizione a mdc). L'effetto complessivo, ipotizzando un comune OR, era 0,46 (CI 95% 0,33-0,63) per il verificarsi di CI-AKI con l'uso di alte dosi di NAC. I risultati di approcci casuali più conservativi erano simili (OR 0,52, CI 95% 0,34-0,78).

Un'altra metanalisi [126] (full text) che include studi pubblicati e atti congressuali (Figura 4.4) considera CI-AKI e necessità di dialisi rispettivamente come outcome primario e secondario. Dieci RCT avevano i criteri per l'inclusione. Nove studi confrontavano l'associazione NAC più bicarbonato con NAC più fisiologica; uno studio confrontava la terapia di combinazione con il solo NAC, uno la terapia di combinazione con NAC più soluzione salina, e in un braccio separato con NAC e acido ascorbico. Nell'insieme, il trattamento di combinazione NAC più bicarbonato di sodio i.v. ha ridotto CI-AKI del 35% rispetto alle altre combinazioni sopra menzionate (RR 0,65, 95% CI 0,40-1,05). Tuttavia, la combinazione di NAC più bicarbonato di sodio non riduceva significativamente la necessità di dialisi (RR 0,47, CI 95% 0,16-1,41). La conclusione era che una profilassi combinata con NAC e bicarbonato di sodio riduceva sostanzialmente l'incidenza di CI-AKI in generale, ma non la necessità di

dialisi. Questo lavoro suggerisce che la profilassi combinata deve essere eseguita in tutti i pazienti ad alto rischio (nuovi casi o pazienti con insufficienza renale cronica preesistente). La maggior parte degli studi utilizzava NAC per os; alcuni studi la somministrazione i.v. o perfino la combinazione orale più i.v.. Ci sono state anche sostanziali variazioni nelle dosi e nei tempi di somministrazione di NAC.

In un ulteriore studio pubblicato in seguito, e quindi non incluso nella metanalisi di cui sopra, Koc et al. [127] hanno analizzato l'efficacia di NAC i.v. e idratazione per la prevenzione di CI-AKI in pazienti con disfunzione renale lieve-moderata ($\text{SCr} \geq 1.1 \text{ mg/dl}$ [$\geq 97.2 \text{ } \mu\text{mol/l}$] o una $\text{CrCl} \leq 60 \text{ ml/min}$) sottoposti a coronarografia. Un gruppo di pazienti è stato assegnato al gruppo NAC i.v. più alte dosi di soluzione fisiologica, un secondo gruppo è stato trattato con la sola soluzione fisiologica ad alte dosi, e un terzo gruppo (controllo) ha ricevuto la soluzione salina a dose standard. I pazienti del primo gruppo (NAC più alte dosi di soluzione fisiologica) hanno ricevuto un bolo i.v. di 600 mg di NAC due volte al giorno il giorno prima e il giorno della procedura coronarica (totale 2,4 g) più soluzione fisiologica i.v. 0,9% 1 ml/kg/h il giorno prima, il giorno stesso ed il giorno successivo della procedura coronarica. I pazienti del secondo gruppo hanno ricevuto la stessa quantità di fisiologica, mentre i pazienti nel gruppo di controllo hanno ricevuto una dose i.v. di soluzione fisiologica 0,9% 1 ml/kg/h 12 ore prima e 12 ore dopo la procedura coronarica. Il tasso di CI-AKI nel primo gruppo, con NAC, era inferiore a quello riscontrato nel secondo gruppo senza NAC. Non sono

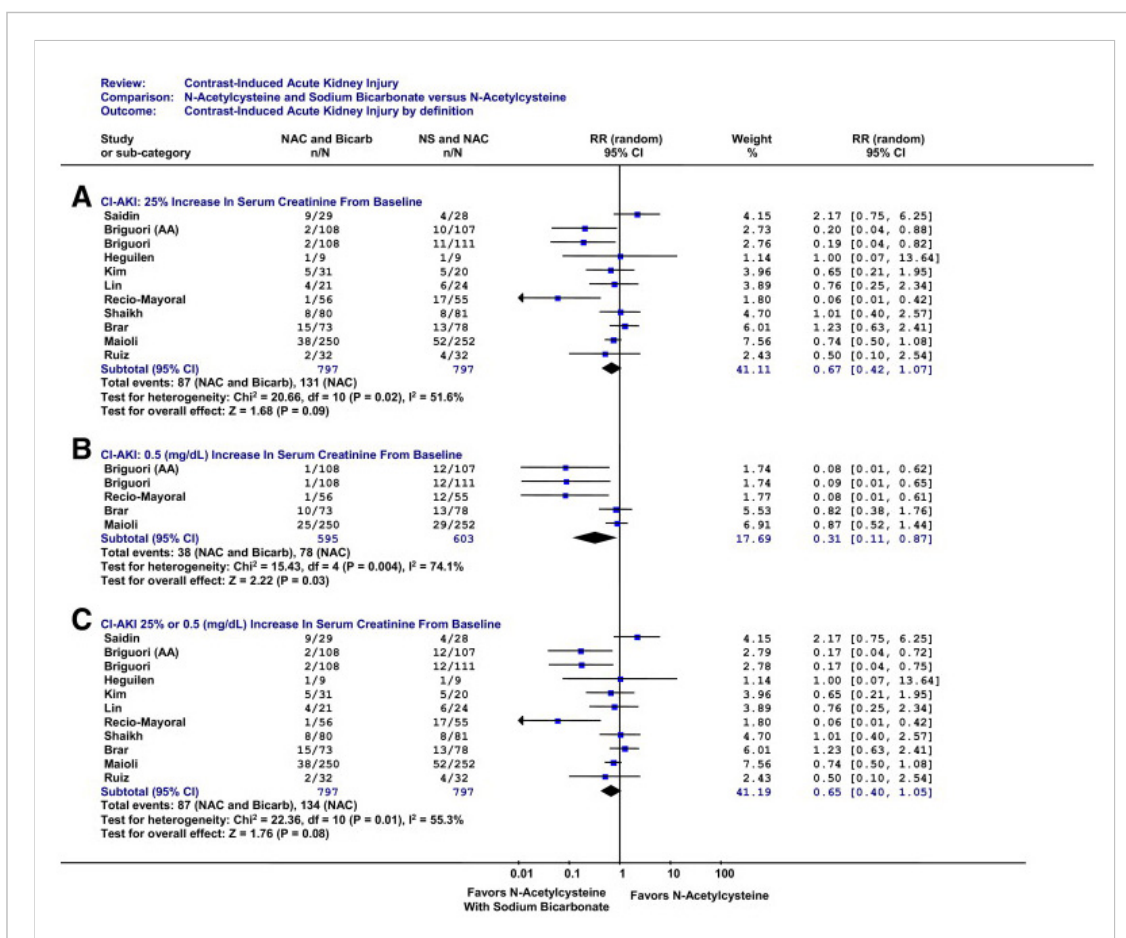


Figura 4.

NAC e bicarbonato vs NAC per il rischio di CI-AKI. Ristampato da Brown, JR, Block CA, Malenka DJ et al. Sodium bicarbonate plus N-acetylcysteine prophylaxis: a meta-analysis. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; 2: 1116-1124, [126] copyright 2009, da American College of Cardiology Foundation; accesso: <http://interventions.onlinejacc.org/cgi/content/full/2/11/1116>

(with the permission of Kidney International)

state riscontrate differenze significative negli end-point primari e secondari nei gruppi in soluzione salina ad alte dosi e nel gruppo controllo.

In conclusione, osservando le evidenze e prendendo anche in considerazione lo studio più recente, il beneficio complessivo di NAC non è costante né consistente. D'altra parte, nella somministrazione orale di NAC, il rischio di eventi avversi ed il costo sono entrambi ridotti.

Teofillina e fenoldopam nella prevenzione Della CI- AKI

Teofillina

4.4.4: Si suggerisce di non utilizzare la teofillina nella prevenzione di CI-AKI. (2C)

Razionale

Un razionale per l'uso profilattico di antagonisti dell'adenosina nei pazienti sottoposti a procedure di radiocontrasto veniva suggerito da risultati che mostravano un aumento di livelli sierici ed escrezione urinaria di adenosina dopo la somministrazione i.v. del mdc [128]. L'efficacia della teofillina nella prevenzione di CI-AKI è stata valutata da una revisione sistematica e metanalisi del 2005 (nove studi randomizzati, 585 pazienti) [129], e da un'altra metanalisi del 2008 (sei RCT, 629 pazienti) [48]. Entrambe le metanalisi hanno indicato un tendenziale ma non significativo effetto nefroprotettivo della teofillina. L'incidenza di CI-AKI tendeva ad essere inferiore (Bagshaw: OR 0,4, CI 0,14-1,16, $p = 0,09$; Kelly: OR 0,49, CI 0,23-1,06, $p = 0,14$), la SCr nelle 48 ore dopo la procedura era significativamente più bassa (-0,17 mg/dl; 95% CI -0,2 a -0,06 mg/dl [-15,0 $\mu\text{mol/l}$, 95% CI -17,7 a -5,30 $\mu\text{mol/l}$]; $p = 0,002$) con la teofillina rispetto alle terapie di controllo. Tuttavia, il beneficio complessivo era scarso e i risultati incoerenti tra gli studi. Il beneficio attribuibile all'uso di teofillina tendeva a essere meno marcato in pazienti trattati con mdc iso-osmolare non ionico e in pazienti sottoposti al protocollo predefinito con infusione di salina.

Nessuna metanalisi ha incluso un RCT pubblicato nel 2006 che includeva 150 esami con mdc in 91 pazienti, in cui veniva paragonato l'effetto nefroprotettivo della teofillina, del NAC, e di entrambi [130]. Tutti i pazienti avevano almeno un fattore di rischio per lo sviluppo di CI-AKI, e avevano ricevuto più di 100 ml di mdc a bassa osmolarità. L'incidenza di CI-AKI era significativamente inferiore con la teofillina rispetto al NAC (2% contro 12%; $p = 0,045$), e non differiva tra teofillina in monoterapia e in combinazione. La superiorità nefroprotettiva della teofillina, data come dose singola i.v. 200 mg 30 minuti prima della procedura, era più significativa in pazienti con danno renale preesistente come indicato da una SCr >1,5 mg/dl (>133 $\mu\text{mol/l}$) ($p = 0,008$).

Inoltre, in un recente studio [131], 217 pazienti con eGFR tra 30 e 60 ml/min sottoposti a coronarografia, venivano randomizzati ad uno dei tre bracci di profilassi: fisiologica i.v. (1 ml/kg/h 12 ore prima e dopo mdc; gruppo 1, $n = 72$), fisiologica come nel gruppo 1 insieme a NAC (600 mg per os due volte al giorno il giorno precedente e il giorno dell'angiografia; gruppo 2, $n = 73$); fisiologica e NAC come nel gruppo 2 più teofillina (200 mg per via orale due volte al giorno per il giorno precedente e il giorno dell'angiografia; gruppo 3, $n = 72$). L'incidenza di CI-AKI (0,5 mg/dl o 44,2 $\mu\text{mol/l}$ di aumento della SCr entro 48 ore dalla iniezione di mdc) è stata 6,9% nel gruppo 1, 9,6% nel gruppo 2 e 0% nel gruppo 3 ($p < 0,03$), suggerendo un effetto benefico dell'aggiunta di teofillina ad un regime standard nella prevenzione di CI-AKI. In particolare, almeno in questo studio, la somministrazione di NAC non aveva vantaggi rispetto alla sola soluzione fisiologica.

In uno studio più recente [132] (full text) i pazienti venivano randomizzati a ricevere soluzione fisiologica con bicarbonato di sodio più teofillina (per os o i.v.) o bicarbonato di sodio

da solo. La profilassi con teofillina più bicarbonato di sodio ha ridotto significativamente l'incidenza di CI-AKI (1,6% vs 7,9%; $p=0,015$) rispetto al bicarbonato da solo. La teofillina è stata somministrata sia per os (200 mg due volte al giorno dal giorno prima per 24 ore) che i.v. (200 mg in infusione rapida prima del contrasto e seguita da 200 mg per os due volte al giorno per 48 ore). La profilassi con teofillina riduceva significativamente l'incidenza di CI-AKI in pazienti a rischio moderato e alto (0% vs 8,8%, $p=0,022$ e 9,1% vs 42,1%; $p=0,014$, rispettivamente).

Questo studio non ha menzionato effetti collaterali della teofillina.

Sebbene questi dati suggeriscano che la profilassi con teofillina potrebbe essere utile nei pazienti ad aumentato rischio di CI-AKI, si deve considerare la possibilità di effetti collaterali cardiovascolari e le interazioni con numerosi farmaci [133] [134] (Tabelle Supplementari 26 e 27).

Come si può notare dalle tabelle, l'evidenza è bassa e il rapporto rischio-beneficio non è sicuro.

Per questo, il Gruppo di Lavoro non suggerisce l'uso di teofillina per la prevenzione di CI-AKI.

Fenoldopam

4.4.5: Si raccomanda di non utilizzare il fenoldopam per prevenire la CI-AKI. (1B)

Razionale

Il fenoldopam è un agonista selettivo del recettore α_1 della dopamina che potrebbe teoricamente aumentare il flusso di sangue, soprattutto nella midollare renale.

Diversi studi non controllati (gruppo di controllo storico, revisioni retrospettive) hanno suggerito la sua efficacia nel ridurre il rischio di nefropatia da contrasto, e i risultati di uno studio pilota sono stati promettenti (per la review, vedi Stacul et al. [135]).

Tuttavia, due studi prospettici randomizzati [136] [137] hanno mostrato risultati negativi.

Nel primo studio [137] i pazienti sono stati randomizzati a ricevere soluzione salina da sola o associata a fenoldopam (0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ per minuto per 4 ore prima e dopo la procedura), e un terzo braccio è stato trattato con NAC. L'incidenza di CI-AKI era simile nel gruppo fenoldopam (15,7%) e nel gruppo di controllo (15,3%) e non c'era alcun vantaggio rispetto alla sola soluzione salina.

Un secondo, più grande trial [136] ha confermato l'assenza di benefici con fenoldopam. In questo studio in doppio cieco 315 pazienti, tutti trattati con soluzione salina 0,45%, sono stati randomizzati a ricevere fenoldopam (0,05 $\mu\text{g}/\text{kg}$ per minuto titolato a 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ al minuto) o placebo a partire da 1 ora prima della procedura e fino a 12 ore dopo. Tra i due gruppi non è stata osservata alcuna differenza significativa in termini di incidenza di CI-AKI entro 96 ore (fenoldopam 33,6%, placebo 30,1%) necessità di dialisi, riospedalizzazione o morte a 30 giorni.

Le statine nella prevenzione della CI- AKI

Due recenti studi hanno esaminato l'uso di statine nella prevenzione di CI-AKI nei pazienti con CKD. Nel primo studio, prospettico [138], 31 pazienti sono stati randomizzati a ricevere atorvastatina 80 mg/die o placebo da 48 ore prima a 48 ore dopo la somministrazione di mdc. Tutti i pazienti hanno ricevuto salina i.v. e NAC orale. CI-AKI si è verificato in 16 pa-

zienti (11%) nel gruppo placebo e 15 pazienti (10%) nel gruppo con atorvastatina. Il danno renale persistente, definito come aumento >25% del valore della creatinina basale in 1 mese, è stato osservato nel 30% nel gruppo placebo e nel 31% nel gruppo atorvastatina.

Il secondo studio [139] (full text) ha arruolato 431 pazienti, 194 dei quali già in trattamento con pravastatina per l'ipercolesterolemia. SCr è stata misurata prima della procedura e 48 ore dopo l'esposizione a mdc (picco post-intervento). L'analisi di regressione logistica ha rilevato che sia il trattamento con pravastatina, che la SCr prima della procedura e il volume di mdc erano correlati in maniera indipendente con la diminuzione del rischio di CI-AKI.

Tuttavia, tali studi sono sensibili al cosiddetto "healthy user effect" dove alcuni gruppi potrebbero essere a rischio ridotto, non per i farmaci, ma per lo stile di vita sano, di cui l'uso del farmaco è un marker. Ad esempio, i pazienti che assumono statine possono essere anche più complianti ad altri regimi di cura che possono ridurre gli eventi avversi.

Materiale supplementare

Tabella supplementare 22: profilo di evidenze di RCT che esaminano gli effetti della somministrazione di sodio bicarbonato i.v. vs controllo per la prevenzione di CI-AKI.

Tabella supplementare 23: Tabella riassuntiva degli RCT che esaminano gli effetti del bicarbonato di sodio i.v. per la prevenzione di CI-AKI.

Tabella supplementare 24: profilo di evidenze di RCT che esaminano gli effetti di NAC vs placebo per la prevenzione di CI-AKI.

Tabella supplementare 25: Tabella riassuntiva di RCT che esaminano gli effetti di NAC vs placebo per la prevenzione di CI-AKI.

Tabella supplementare 26: profilo di evidenze di RCT che esaminano gli effetti della teofillina rispetto al placebo per la prevenzione di CI-AKI.

Tabella supplementare 27: Tabella riassuntiva di RCT che esaminano gli effetti della teofillina rispetto al placebo per la prevenzione di CI-AKI.

Il materiale supplementare è presente nel sito contenente la versione online di questo testo: (www.kdigo.org)

Capitolo 4.5: Effetti dell'emodialisi o dell'emofiltrazione

4.5.1: Si suggerisce di non utilizzare l'emodialisi intermittente (IHD) o l'emofiltrazione (HF) profilattica per la rimozione di mdc nei pazienti con aumentato rischio di CI-AKI. (2C)

Razionale

Il mdc viene escreto principalmente per filtrazione glomerulare e vi è una correlazione significativa tra la clearance del mdc, sia totale che renale, e la velocità di filtrazione glomerulare; l'escrezione renale del mdc sarà quindi ritardata nei pazienti con insufficienza renale (per una review, vedi Deray [140] (full text)). Il mdc può essere efficacemente rimosso dal sangue con l'IHD e una singola sessione rimuove efficacemente il 60-90% del composto [140] (full text) [141]. In base a queste osservazioni, diversi studi hanno esplorato il valore profilattico della IHD in pazienti ad alto rischio, ma la maggior parte di questi studi non ha dimostrato una ridotta incidenza di CI-AKI [140] (full text) [142]. Ad esempio, Vogt et al. [142] hanno registrato la funzione renale ed altri parametri, la necessità di IHD e gli eventi clinici rilevanti prima e nei 6 giorni successivi la somministrazione di mdc in 113 pazienti

con una SCr di base $>2,3$ mg/dl (>203 $\mu\text{mol/l}$). Otto pazienti su 55 nel gruppo in IHD profilattica e 3 nel gruppo non-IHD ($P=0,12$) richiesero IHD dopo indagine con mdc. Reinecke et al. [143] hanno invece effettuato uno studio prospettico mono centrico in 424 pazienti consecutivi con concentrazioni di SCr tra 1,3-3,5 mg/dl (115-309 $\mu\text{mol/l}$) sottoposti ad angiografia coronarica elettiva. I pazienti sono stati randomizzati in tre gruppi con differenti strategie di trattamento e tutti i pazienti sono stati trattati con fluidi pre e post procedura; il primo gruppo non ha ricevuto alcuna ulteriore terapia, il secondo gruppo ha eseguito una singola HD, e il terzo ha ricevuto NAC per os. La frequenza di CI-AKI (definita come un aumento della SCr $>0,5$ mg/dl o $>44,2$ $\mu\text{mol/l}$) da 48 a 72 ore dopo la cateterizzazione fu 6,1% nel gruppo solo liquidi, 15,9% nel gruppo IHD, e 5,3% nel gruppo NAC (intention to-treat $p=0,008$). Non sono emerse differenze tra i gruppi di trattamento per quanto riguarda l'aumento della SCr $>0,5$ mg/dl ($>44,2$ $\mu\text{mol/l}$) a distanza di 30-60 giorni (rispettivamente 4,8%, 5,1% e 3,1%; $p=0,700$). Analisi di follow-up a lungo termine dei gruppi studiati (range 63-1316 giorni) usando il modello di regressione di Cox, hanno trovato tassi di sopravvivenza del tutto simili ($p=0,500$). Questo ampio studio ha concluso che non vi sono evidenze che la IHD in aggiunta alla terapia con fluidi porti alcun beneficio nella prevenzione della CI-AKI, ma anzi ha mostrato l'evidenza di un probabile rischio.

Anche un importante studio retrospettivo di coorte, di 391 pazienti (età 69 ± 8 anni, con insufficienza renale cronica [$\text{SCr} \geq 1,3$ mg/dl; ≥ 115 $\mu\text{mol/l}$]) sottoposti a cateterizzazione cardiaca, non ha trovato alcun effetto preventivo benefico [144] (full text). Al contrario, Lee et al. [145] (full text) hanno presentato un RCT prospettico indicando che l'IHD profilattica potrebbe essere utile in pazienti che devono eseguire una angiografia coronarica o una manovra invasiva coronarica e che abbiano una funzione renale gravemente compromessa (CrCl basale di 13 ml/min per $1,73$ m^2). I pazienti sono stati trattati con infusione di soluzione fisiologica a 1 ml/kg/h 6 ore prima e 12 ore dopo la somministrazione di mdc e randomizzati in due gruppi: il primo sottoposto a 4 ore di IHD non appena possibile dopo l'angiografia, e il secondo gruppo di controllo. Quattro giorni dopo l'angiografia, le concentrazioni di SCr erano più basse nel gruppo IHD rispetto al gruppo di controllo. Un paziente su 42 (2%) nel gruppo IHD, e ben 14 (35%) sui 40 pazienti nel gruppo di controllo hanno richiesto IHD temporanea dopo angiografia coronarica. Inoltre, nessuno dei 42 pazienti del gruppo IHD, e ben cinque (13%) dei 40 del gruppo di controllo, ha richiesto trattamento di IHD cronica dopo la dimissione dall'ospedale ($P<0,05$).

Una recente metanalisi su studi in cui si impiegavano tecniche di depurazione extracorporea periprocedurali [141] ha concluso che tali trattamenti non diminuiscono l'incidenza di CI-AKI. Si potrebbe teoricamente prevedere che le membrane high-flux utilizzate in HF o emodiafiltrazione (HDF) siano in grado di rimuovere il mdc più efficientemente rispetto a membrane low-flux utilizzate nella IHD routinaria. Tuttavia, recenti pubblicazioni su questo argomento non hanno ancora chiarito la controversia sul ruolo di IHD o HF per prevenire la CI-AKI (Tabelle supplementari 28 e 29). Marenzi et al. [146] (full text) hanno studiato 114 pazienti consecutivi con CRF ($\text{SCr} >2$ mg/dl o >177 $\mu\text{mol/l}$) che dovevano essere sottoposti a manovre invasive coronariche. Cinquantotto pazienti sono stati trattati con HF, prima della somministrazione di mdc e poi nelle 24 ore successive alla manovra, mentre 56 pazienti sono stati trattati con salina isotonica ad una velocità di 1 ml/Kg/h, nello stesso intervallo di tempo. La mortalità intraospedaliera è stata del 2% nel gruppo HF e del 14% nel gruppo di controllo ($p=0,02$) e la mortalità cumulativa ad 1 anno è stata del 10% e 30%, rispettivamente ($p=0,01$). Una RRT temporanea è stata necessaria nel 25% dei pazienti del gruppo controllo e solo nel 3% dei pazienti del gruppo HF. Un aumento della SCr $>25\%$ rispetto al valore basale dopo l'esecuzione della manovra coronarica è apparso meno frequente tra i pazienti nel gruppo HF che tra i pazienti del gruppo controllo (5% vs 50%, $p<0,001$). La efficace rimo-

zione di creatinina che si ha sia con HF che con IHD rende però difficile essere certi che la minore incidenza di CI-AKI non sia in realtà correlata alla rimozione di creatinina nel corso della procedura extracorporea.

In uno studio successivo, gli stessi autori [147] hanno valutato 92 pazienti con CKD (CrCl ≤ 30 ml/min) randomizzati a tre diversi trattamenti profilattici: salina isotonica i.v. (gruppo di controllo); salina i.v. per 12 ore prima dell'esposizione al mdc seguita da HF nelle 18-24 ore successive; HF per 6 ore prima e per 18-24 ore dopo il mdc. L'incidenza di CI-AKI (aumento SCr $>25\%$) e il decorso clinico ospedaliero sono stati confrontati nei tre gruppi. La mortalità ospedaliera è stata del 20%, 10% e 0%, rispettivamente; la necessità di proseguire con il trattamento dialitico si è verificata in 9 (30%), 3 (10%) e zero (0%) pazienti, rispettivamente ($P = 0,002$). Secondo questi risultati, l'HF pre esposizione sarebbe necessaria per ottenere un beneficio clinico completo, suggerendo che una ampia e controllata espansione volêmica prima della esposizione al mdc possa svolgere un ruolo protettivo. Questo studio fa ipotizzare che l'esposizione al bicarbonato nel corso della HF potrebbe essere in realtà il vero meccanismo responsabile della minore incidenza di CI-AKI nel secondo e terzo gruppo (Tabella Supplementare 29).

In sintesi, le evidenze sul rapporto rischio-beneficio nell'utilizzo di HF/IHD nella prevenzione della CI-AKI in pazienti con CKD grave sono di bassa qualità e di incerto significato. Dati i costi e le difficoltà logistiche, l'uso delle diverse modalità dialitiche per la prevenzione della CI-AKI può essere raccomandato solo se studi futuri mostreranno in modo convincente il beneficio.

Sponsorizzazione

KDIGO ringrazia i seguenti sponsor che hanno reso possibili le nostre iniziative: Abbott, Amgen, Belo Foundation, Coca-Cola Company, Dole Food Company, Genzyme, Hoffmann-LaRoche, JC Penney, NATCO—The Organization for Transplant Professionals, NKF—Board of Directors, Novartis, Robert and Jane Cizik Foundation, Shire, Transwestern Commercial Services, e Wyeth. KDIGO è sostenuto da un consorzio di sponsor e nessun finanziamento è stato accettato per lo sviluppo di linee guida specifiche.

Dichiarazione di responsabilità

Nonostante gli editori, la redazione e l'ISN si siano impegnati per far sì che i dati, le opinioni o dichiarazioni apparsi in questa rivista non fossero inesatti o fuorvianti, vorrebbero chiarire che i dati e le opinioni che compaiono negli articoli e nelle pubblicazioni qui contenute sono di responsabilità dell'autore, del titolare del copyright, o dell'inserzionista in questione. Di conseguenza, gli editori e l'ISN, il comitato di redazione e i loro rispettivi datori di lavoro, uffici e agenti declinano ogni responsabilità per le conseguenze di qualsiasi dato, parere o affermazione imprecisi o fuorviante. Inoltre, nonostante sia stato fatto ogni sforzo per garantire che le dosi farmacologiche e le altre grandezze fossero presentate con precisione, i lettori sono avvertiti che nuovi metodi e tecniche correlati a nuovi farmaci, e descritti nel presente testo, dovrebbero essere seguiti solo in combinazione con la letteratura propria del farmaco pubblicata dal produttore.

Materiale supplementare

Tabella supplementare 28: Profilo di evidenze di RCT che analizzano l'effetto di emodialisi/emofiltrazione sulla prevenzione della CI-AKI.

Tabella supplementare 29: Tabella riassuntiva di RCT che esaminano l'effetto di emodialisi/emofiltrazione sulla prevenzione della CI-AKI.

Il materiale supplementare è presente nel sito contenente la versione online di questo testo: (www.kdigo.org)

Commenti internazionali alle KDIGO

Le Società Scientifiche Internazionali che hanno espresso delle indicazioni non del tutto sovrapponibili a quanto emerge dalla presente Sezione delle linee guida KDIGO sono la European Renal Best Practice (ERBP) [148] (full text), la National Kidney Foundation – Kidney Disease Outcome Quality Initiative (NKF-KDOQI) statunitense [149], la Canadian Society of Nephrology [150], il National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) inglese [151] e l'European Society of Urogenital Radiology (ESUR) [152].

In merito alla definizione e stadiazione di CI-AKI, sia la società nefrologica statunitense [149] che quelle europee [148] (full text) raccomandano, in linea con le linee guida KDIGO, di utilizzare, per motivi di chiarezza e uniformità, gli stessi criteri utilizzati per l'AKI, secondo le classificazioni RIFLE/AKIN.

La società statunitense [149] esprime tuttavia delle perplessità sulla possibilità di utilizzare la diuresi come criterio diagnostico, dal momento che la maggior parte degli episodi di CI-AKI si presentano in forma non oligurica, e che la maggior parte delle procedure radiologiche con somministrazione di mdc sono eseguite in sede ambulatoriale, dove il monitoraggio del volume urinario non può essere effettuato. Inoltre, dal momento che la maggior parte dei medici che eseguono le procedure contrastografiche non sono nefrologi, la società NKF [149] sottolinea l'importanza, al fine di migliorare la definizione di CI-AKI, di considerare in futuro anche contributi da parte di società nazionali ed internazionali di radiologia e cardiologia.

Per una corretta definizione e stadiazione della CI-AKI, è necessario disporre di valori di SCr basale e post procedurale. Le linee guida KDIGO non danno alcuna precisa raccomandazione riguardo al momento in cui eseguire il dosaggio della SCr post procedurale nei pazienti ad elevato rischio. La ERBP [148] (full text) suggerisce invece, sulla scorta di quanto consigliato dalla ESUR [152], di dosare la SCr in questi pazienti a 12 e a 72 ore dalla somministrazione di mdc (2D). La ERBP [148] (full text) sottolinea inoltre la necessità di valutare in futuro l'affidabilità nel processo diagnostico della CI-AKI anche di altri marcatori di funzionalità renale, come la Cistatina C.

Tutte le società internazionali raccomandano, in accordo con le linee guida KDIGO, di eseguire un'attenta valutazione per il rischio di CI-AKI dei pazienti che devono essere sottoposti a procedure radiologiche con eventuale somministrazione di mdc, sia in emergenza che non. La società inglese [151] ad esempio, considerando che il principale fattore di rischio per lo sviluppo di CI-AKI è la preesistente compromissione della funzione renale, raccomanda di eseguire, in tutti i pazienti che devono essere sottoposti a procedure contrastografiche non in emergenza, la determinazione dell'eGFR attuale, a meno che non sia presente un suo recente valore (ultimi 3 mesi). Essa [151] ritiene ad elevato rischio i pazienti con eGFR <40 ml/min/1,73 m². La ERBP [148] (full text) concorda con le KDIGO sulla possibilità di abbassare la soglia del eGFR in cui sia necessario attuare misure preventive da 60 ml/min/1,73 m² (limite stabilito dalla CI-AKI Consensus Working Panel [26]) a 45 ml/min/1,73 m², alla luce degli stessi studi citati dalle KDIGO [6]. In particolare, la ESUR suggerisce due soglie di rischio a seconda della via di somministrazione del mdc: eGFR minore di 60 ml/min/1,73 m² in caso di somministrazione i.a. e eGFR minore di 45 ml/min/1,73 m² in caso di somministrazione endovenosa. Per indagini radiologiche su pazienti ambulatoriali in cui non siano disponibili dati di funzionalità renale recenti, la società nefrologica statunitense [149] concorda con le KDIGO sulla possibilità di utilizzare dei questionari standardizzati per

riconoscere i pazienti a maggior rischio di sviluppare CI-AKI, in cui sarebbe necessario eseguire un dosaggio della SCr basale. Essa esprime tuttavia delle riserve sull'utilizzo, suggerito dalle KDIGO, della determinazione della proteinuria mediante strisce reattive come test di screening rapido per l'identificazione di pazienti che possono essere sottoposti a procedure contrastografiche senza dosaggio della SCr, suggerendo di attendere ulteriori studi che confermino l'efficacia di questo approccio.

In generale, tutte le linee guida [151] raccomandano inoltre, in accordo con le KDIGO, di eseguire un attento screening dei pazienti in caso di indagini radiologiche eseguite in emergenza e non, al fine di riconoscere anche tutti gli altri possibili fattori di rischio per AKI. Tali fattori non sono esattamente coincidenti in tutte le linee guida delle diverse società, ma in larga parte sovrapponibili: diabete, insufficienza cardiaca, recente infarto miocardico, ipotensione intraprocedurale, esposizione ripetuta al mdc in un breve periodo, età avanzata, disidratazione e concomitante somministrazione di farmaci nefrotossici (come FANS e aminoglicosidi).

In merito alle misure preventive da attuare in pazienti ad elevato rischio, per quanto riguarda la assunzione di ACE-I e ARB prima della somministrazione del mdc, la società NKF [149], in accordo con gli estensori delle KDIGO, ritiene di non poter raccomandare la sospensione di tali farmaci, data la mancanza, almeno al momento, di evidenze scientifiche sufficientemente forti in tal senso. Essa inoltre non raccomanda, contrariamente alle KDIGO, di sospendere regolarmente la terapia con furosemide prima di eseguire un'angiografia, data la mancanza di prove a sostegno dell'efficacia di tale misura.

Nei pazienti ad aumentato rischio di CI-AKI, tutte le società scientifiche, concordi con le KDIGO, asseriscono che i rischi e i benefici della somministrazione di mdc iodati dovrebbero essere discussi con il radiologo, nonché con il paziente. Sicuramente il primo approccio preventivo in pazienti ad elevato rischio rimane quello di ponderare bene la reale necessità di somministrare mdc iodati, evitando somministrazioni inutili, pur cercando di non inficiare l'accuratezza diagnostica.

Sia gli statunitensi [149] che i canadesi [150] aggiungono in merito una nota di cautela, sulla scorta di diversi studi [153] (full text) che hanno dimostrato come la preoccupazione per la CI-AKI porti alla sottoutilizzazione delle tecniche di imaging, in particolare dell'angiografia coronarica, in pazienti ad alto rischio con CKD. Il rischio di CI-AKI non dovrebbe infatti precludere in questi pazienti la performance di indagini diagnostiche necessarie e di procedure terapeutiche.

In particolare il gruppo canadese [150] sottolinea come la coronarografia percutanea primaria sia largamente impiegata in Canada in centri di cura terziaria per la gestione dell'infarto miocardico. Dato il miglioramento degli esiti cardiovascolari e la sopravvivenza a lungo termine osservati con la coronarografia e la rivascolarizzazione in pazienti con infarto miocardico ST-elevation [154] (full text), nonché in pazienti ad alto rischio con infarto miocardico non-ST-elevation [155], la società canadese raccomanda quindi che i rischi e i benefici di queste e di altre indagini radiologiche con somministrazione di mdc, così come le procedure da attuare nel caso di emergenze cardiovascolari "life-threatening" (dissezione aortica, rottura di aneurisma, ischemia intestinale) siano attentamente valutate in ciascun paziente.

Infine, in pazienti a rischio molto elevato di CI-AKI, andrebbero considerate anche altre indagini radiologiche che non richiedono la somministrazione di mdc iodato. La società KDOQI [149] suggerisce infatti, in accordo con le KDIGO, la possibilità di eseguire una RMN con Gd, con l'accortezza di prendere opportune misure cautelari in pazienti con eGFR <30 ml/min/1,73 m², dato l'elevato rischio di fibrosi sistemica nefrogenica.

Per quanto riguarda le strategie non farmacologiche di prevenzione della CI-AKI, ed in particolare la dose e il volume di mdc, sia la ERBP [148] (full text) che la KDOQI [149] concordano con le linee guida KDIGO nel consigliare di utilizzare la più bassa dose possibile di mdc, sottolineando come il rischio di CI-AKI aumenti con l'aumentare del volume di mdc utilizzato. In aggiunta, il Gruppo di Lavoro KDOQI [149] ritiene che, seppur supportata da sufficienti evidenze, la raccomandazione di considerare non solo il volume assoluto del mdc, ma anche la concentrazione in grammi rapportata all'eGFR, sia poco applicabile nella pratica clinica quotidiana.

In merito alla via di somministrazione del mdc, il Gruppo di Lavoro europeo [148] (full text) sottolinea come la via i.v. si associ ad un rischio di AKI minore rispetto alla somministrazione i.a., specialmente se associata a manovre interventistiche (rischio di malattia ateroembolica). Ritiene inoltre che non vi siano dati definitivi sulla differenza tra le vie di somministrazione (i.v. vs i.a.) a solo scopo diagnostico.

Infine, anche la selezione del mdc rientra nelle strategie preventive non farmacologiche di CI-AKI. Il Gruppo di Lavoro KDOQI [149] concorda con le evidenze che raccomandano di non utilizzare mdc iodati ad alta osmolarità nei pazienti a rischio di AKI (1B). Non ritiene ci siano sufficienti evidenze, anche in relazione al maggior costo, per giustificare l'utilizzo di mdc iodati iso-osmolari versus ipo-osmolari.

Secondo la Canadian Society of Nephrology [150] non è più giustificato l'uso di mdc iodati iperosmolari; inoltre, nonostante un trial abbia dimostrato una minore incidenza di AKI dopo somministrazione di mdc isosmolari (i.e. iodinaxolo), non ci sono sufficienti evidenze che giustificino l'utilizzo routinario di mdc iodati iso-osmolari rispetto a mdc ipo-osmolari.

A proposito delle strategie preventive farmacologiche, tutti i gruppi di lavoro confermano la raccomandazione di eseguire l'idratazione i.v. nei pazienti a rischio di CI-AKI; il gruppo canadese [150] inoltre, sottolinea come la soluzione fisiologica sia preferibile al bicarbonato di sodio isotonic perché sempre reperibile, mentre la KDOQI [149] non esprime alcuna preferenza sulla tipologia di cristalloide isotonic da utilizzare. La ERBP [148] (full text) suggerisce la possibilità di eseguire anche l'idratazione per os, a patto che il volume di liquidi e il carico di sodio assunti siano adeguati.

La somministrazione di NAC per os in aggiunta invece non è raccomandata dal gruppo canadese [150], poiché più recenti studi e metanalisi non ne confermano il ruolo protettivo, mentre non è considerata inappropriata da parte del gruppo KDOQI [149].

Infine, circa l'utilizzo delle diverse modalità dialitiche ai fini della prevenzione della CI-AKI, il Gruppo di Lavoro della ERBP [148] (full text), sulla scorta degli stessi studi citati dalle linee guida KDIGO raccomanda, dati i costi elevati ed i problemi logistici correlati con l'esecuzione di una seduta dialitica profilattica, e data la mancanza di forti evidenze a favore di un reale effetto benefico, di non utilizzare IHD o HF ai fini della sola prevenzione della CI-AKI.

Anche il Gruppo di Lavoro KDOQI [149] raccomanda, in accordo con le linee guida KDIGO, di non utilizzare IHD o HF per la rimozione del mdc e per la prevenzione della CI-AKI.

Infatti, sebbene le terapie extracorporee siano in grado di rimuovere i mdc dal circolo, il tasso di rimozione non è tale da impedire il danno renale, che si sviluppa entro pochi minuti dalla somministrazione del contrasto, e anzi, come evidenziato da una meta analisi di studi clinici su emodialisi ed emofiltrazione di Cruz et al. [156], la RRT peri-procedurale non solo non riduce l'incidenza di CI-AKI rispetto alla terapia medica convenzionale, ma anzi, quando utilizzato nello stadio 3 CKD, sembra aumentare il rischio di danno renale.

Nuova letteratura emergente

Capitolo 4.1: AKI da mdc: definizione, epidemiologia, e prognosi

Epidemiologia:

Recentemente è stata pubblicata un'analisi retrospettiva che coinvolgeva 53000 pazienti sottoposti a CT con o senza mdc per un totale di più di 157000 esami. I pazienti sono stati stratificati in tre gruppi in base ai livelli di SCr (<1.5 mg/dl, 1.5-2.0 mg/dl, >2.0 mg/dl) e per ciascun gruppo è stata analizzata l'incidenza di CI-AKI, confrontando i pazienti esposti a mdc con quelli non esposti. In tutti i sottogruppi, i pazienti che avevano ricevuto mdc andavano più facilmente incontro a AKI, ma la diversità scompariva dopo l'esecuzione di un'analisi "propensity score", per ogni livello di SCr considerato [157]. Una meta-analisi pubblicata nel 2013 che prendeva in esame gli studi controllati relativi all'incidenza di AKI dopo somministrazione di mdc (13 trials non randomizzati coinvolgenti 26000 pazienti) ha evidenziato un rischio di AKI non diverso tra i pazienti esposti a mdc e controlli [158]. Un problema da sottolineare però è che nella meta-analisi tutti gli studi considerati non sono randomizzati e che uno dei più importanti dal punto di vista numerico (6954 pazienti sottoposti a mdc vs 908 non sottoposti) è un abstract.

Prognosi

Un recente trial prospettico randomizzato che aveva lo scopo di studiare i sanguinamenti dopo procedure coronariche percutanee in pazienti con infarto miocardico con sovraslivellamento di ST (STEMI, HORIZONS-AMI trial), ha mostrato che i soggetti che avevano sviluppato CI-AKI (479/2968, 16.1%) hanno avuto un maggior numero di eventi avversi cardiovascolari e una più elevata mortalità a tre anni [159]. Un dato analogo è presente in uno studio retrospettivo che comprendeva 1160 pazienti sottoposti a coronarografia: i soggetti con eGFR <60 ml/min al momento della procedura andati incontro a CI-AKI avevano un eccesso di mortalità nel breve termine, mentre quelli con eGFR >60ml/min che avevano sviluppato CI-AKI mostravano una ridotta sopravvivenza nel lungo termine [160].

La meta-analisi di Mc Donald [158] evidenzia invece un rischio di ESRD e di morte paragonabile tra pazienti esposti a mdc e controlli, anche dopo correzione dell'analisi per tipo di mdc, criterio diagnostico per la definizione di AKI, presenza di diabete mellito o di insufficienza renale. Le possibili critiche per questa meta-analisi sono già state evidenziate nella sezione precedente. Gli stessi autori hanno pubblicato di recente un ampio studio retrospettivo (21346 pazienti divisi in due gruppi con matching 1:1 tra soggetti sottoposti a CT con e senza mdc e valutati con un'analisi propensity-score, dopo essere stati suddivisi in tre gruppi in base al valore di creatinina) da cui non emergono differenze significative nell'incidenza di dialisi e di mortalità a 30 giorni. I pazienti che avevano sviluppato AKI avevano invece una prognosi peggiore per entrambi gli outcomes, indipendentemente dalla somministrazione di mdc [161]. Davenport et al. hanno eseguito nel 2013 uno studio utilizzando un approccio statistico analogo: 20242 pazienti divisi in due gruppi con matching 1:1 tra soggetti sottoposti a CT con e senza mdc e valutati con un'analisi propensity-score. La popolazione veniva anche esaminata in termini di sottogruppi in base ai valori di partenza di SCr (<1.5 mg/dl, e >1.5 mg/dl, di 1.6 mg/dl, di 1.7 mg/dl, di 1.8 mg/dl, di 1.9 mg/dl, di 2.0 mg/dl). Le conclusioni a cui arrivano gli autori differiscono sostanzialmente da quelle dello studio di McDonald, in quanto l'esposizione al mdc risultava essere un fattore indipendente di rischio di CI-AKI, ma solo per i pazienti che avevano una SCr basale ≥ 1.6 mg/dl. Nel

lavoro venivano inoltre identificati numerosi altri fattori di rischio per CI-AKI diversi dal mdc [162].

In conclusione, quello che sembra emergere dalla letteratura di questi ultimi anni, è una tendenza, nell'ambito della comunità scientifica radiologica, alla pubblicazione di lavori che minimizzano il ruolo dell'esposizione del mdc come fattore causale di AKI. È interessante notare come nella maggioranza di questi studi venga eseguita un'analisi "propensity score" (che prevede una correzione a priori del campione studiato, in base ai fattori che potrebbero determinare la probabilità per il paziente di ricevere il mdc), invece delle classiche analisi multivariate con correzione dei modelli per le possibili variabili confondenti. Questo tipo di approccio è di recente utilizzo in statistica, ha alcuni vantaggi rispetto ai classici modelli di Cox, in quanto corregge alcuni bias relativi alla definizione delle popolazioni considerate, ma non pensiamo ci siano motivi sufficienti per essere certi che questa analisi fornisca risultati più affidabili di quelle utilizzate in precedenza.

Va anche segnalata l'importanza del contesto clinico. Il rischio di CI-AKI a cui va incontro un paziente che esegue una CT con mdc per via i.v. in elezione è diverso da quello di un soggetto sottoposto a coronarografia e angioplastica percutanea con somministrazione i.a. in elezione, e quest'ultimo è presumibilmente minore di quello di una coronarografia con angioplastica primaria eseguita in urgenza/emergenza. È probabile che questo sia uno dei motivi per cui la CI-AKI emerge come un problema più rilevante negli studi cardiologici rispetto a quelli eseguiti dai radiologi. A ciò si aggiunge il problema del controllo post-procedura della funzione renale, che nella pratica radiologica è generalmente assente.

Capitolo 4.2: Valutazione della popolazione a rischio di CI-AKI

I dati dell'HORIZON-AMI confermano che valori di eGFR <60/ml min costituiscono un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di CI-AKI in una popolazione di pazienti con STEMI sottoposti ad angioplastica primaria [159]. Una sottoanalisi di questo trial ha suggerito che anche il valore di BNP (peptide natriuretico atriale) possa servire per la stratificazione del rischio di sviluppare CI-AKI. Nei 131/ 979 pazienti in cui l'ormone era stato dosato prima dell'intervento coronarico percutaneo il BNP si è dimostrato un predittore indipendente di CI-AKI all'analisi multivariata [163] (full text).

Un ampio studio retrospettivo eseguito in più di 28.000 pazienti con funzione renale stabile sottoposti a CT con mdc ha suggerito che l'utilizzo di una soglia di eGFR <45ml/min, calcolata con l'algoritmo MDRD, è preferibile ai valori soglia di SCr (>1.5mg/dl o >2.0 mg/dl) per identificare i pazienti a rischio di CI [164].

Per quanto concerne i modelli di rischio, recentemente è stato proposto un nuovo score di rischio per CI-AKI che tiene in considerazione i seguenti fattori: pre-esistente CKD, utilizzo di metformina, pregressa angioplastica coronarica, arteriopatia periferica e volume di mdc ≥ 300 ml. Il nuovo modello di rischio sembra dimostrare una performance migliore di quello di Mehran nell'identificazione dei soggetti a rischio di CI-AKI in una popolazione di soggetti che hanno subito un intervento coronarografico percutaneo [165].

Capitolo 4.3: strategie non farmacologiche di prevenzione di CI-AKI

Dose/volume del mdc

Tra gli studi pubblicati successivamente alla KDIGO che valutino l'esposizione a dosi differenti di mdc, abbiamo identificato il lavoro di Davenport, il quale, seppur in uno studio retrospettivo ma di durata di 10 anni e su 10121 pazienti sottoposti a CT con mdc, non ha rilevato alcuna differenza statisticamente significativa, in termini di volume di mdc iodato somministrato, fra chi sviluppava CI-AKI e chi no [165].

Il lavoro di Davenport, seppur retrospettivo, ha la sua forza nella dimensione del campione studiato e il merito dell'aver introdotto un gruppo di controllo (pazienti sottoposti a CT con mdc versus pazienti sottoposti a CT senza mdc, matched 1:1); tuttavia il limite principale di questo studio sembra essere nell'assemblare popolazioni, estratte dai database dei registri radiologici, apparentemente simili da confrontare ma spesso profondamente diverse nella sostanza [166]. Riteniamo inoltre importante sottolineare che la maggior parte degli studi precedenti, compresi quelli citati nelle KDIGO, analizzano l'esposizione a dosi differenti di mdc in popolazioni decisamente più a rischio di CI-AKI rispetto a quella dello studio di Davenport (CT con mdc i.v.), quali pazienti sottoposti a coronarografia diagnostica e/o interventistica.

In conclusione lo studio citato non sembra indebolire i livelli di evidenza espressi nelle KDIGO sull'associazione tra dosi maggiori di mdc, considerate sia come volume totale che come concentrazione di mdc rapportato al GFR, e aumentato rischio di AKI.

Via di somministrazione dei mdc

La maggior parte della letteratura correla il maggior rischio di sviluppare CI-AKI con la somministrazione i.a. rispetto alla i.v., in particolare per gli esami condotti in interventistica endoarteriosa. Tuttavia non sono emerse a tutt'oggi evidenze conclusive se la somministrazione i.a. di mdc in esami di sola diagnostica arteriografica, non procedurale, si associ effettivamente ad un rischio di CI-AKI aumentato rispetto ad esami con somministrazione i.v. A tal proposito, Karlsberg comparando l'incidenza di CI-AKI dopo arteriografia (DSA; somministrazione i.a.) e dopo angio-CT (somministrazione i.v.) in una stessa popolazione affetta da arteriopatia obliterante periferica degli arti inferiori, in 143 pazienti che avevano ricevuto iodinoxolo per entrambe le procedure, non rilevava alcuna differenza statisticamente significativa [167].

Questo lavoro rafforza a nostro parere la necessità di ulteriori studi per valutare se la vera differenza in termini di incidenza di CI-AKI sia nella via di somministrazione *per se*, ossia i.a. o i.v., che sembra essere non significativa in esami di sola diagnostica, quanto nel fatto che la i.a. è spesso eseguita in pazienti a maggior rischio di AKI in assoluto ed è accompagnata a manovre endovascolari (a rischio di ateroembolismo colesterinico) e nella maggior parte dei trial questo non viene specificato.

Ulteriori misure radiologiche per ridurre il rischio di CI-AKI (Tabella 4.2)

Le linee guida KDIGO affermano che la CO₂ possa essere utilizzata come mdc in esami per via i.v. ed i.a. per i distretti sottodiaframmatici, come alternativa ai mdc iodati con lo stesso effetto contrastografico, specificatamente pari a circa 40 mg di iodato per ml.

Tra gli studi pubblicati successivamente alla KDIGO che valutino l'utilizzo della CO₂ come mdc in alternativa a quelli iodati in pazienti a rischio di CI-AKI, si riporta il lavoro di de Al-

meida e collaboratori [168] studio prospettico, randomizzato e controllato condotto su 35 pazienti con arteriopatía obliterante degli arti inferiori sottoposti ad arteriografia e rivascularizzazione endovascolare, randomizzati in due gruppi: CO₂ e mdc iodato. Gli Autori evidenziano medesimi outcome nei due gruppi, ossia successo della rivascularizzazione senza ricorso a chirurgia maggiore, a fronte di una lieve riduzione della clearance della creatinina media nel gruppo mdc iodato, seppur statisticamente non significativa.

Selezione del mdc

Abbiamo identificato cinque RCT di confronto testa a testa fra differenti mdc che soddisfano i criteri di inclusione per la selezione e la integrazione alle linee guida KDIGO (Tabella 1.4, sezione 1):

- Shin e Serafin confrontano iodinoxolo (iso-osmolare) vs iopromide (ipo-osmolare), rispettivamente in 420 pazienti sottoposti a coronarografia [169] e in 92 pazienti sottoposti ad arteriografia cerebrale [170]
- Dillman confronta iohexolo e iopamidolo (entrambi ipo-osmolari), in 389 pazienti sottoposti a CT [171]
- Chen con lo studio definito DIRECT, confronta iodinoxolo e iopromide, in 562 pazienti sottoposti a coronarografia [172] (full text)
- Bolognese, nello studio definito CONTRAST-AMI, confronta iodinoxolo e iopromide, in 465 pazienti affetti da infarto del miocardio con sopraelevazione del tratto ST (STEMI) sottoposti a coronarografia interventistica [173].

In nessuno degli studi citati si rilevava una differenza statisticamente significativa in termini di incidenza di CI-AKI.

Infine Biondi-Zoccai, in una recente meta-analisi sulla comparsa di nefropatia dopo somministrazione di mdc, dall'analisi di 42 trials (RCT, pubblicati tra il 1993 e il 2013) su un totale di 10048 pazienti e sette differenti mdc iodati, ha rilevato che: iodinoxolo, iomeprolo, iopamidolo e ioversolo si associano ad un rischio di CI-AKI sovrapponibile; iohexolo e ioxaglate sembrano associarsi ad un rischio maggiore. Tuttavia lo stesso Autore riconosce il limite dello studio tipico di una meta-analisi che include trial tra loro assai eterogenei, e pertanto, rimanda alla necessità di ulteriori studi prospettici e randomizzati, di confronto fra i diversi mdc [173].

In conclusione, in riferimento alle evidenze espresse nelle KDIGO, i successivi RCT e meta-analisi di comparazione della nefrotossicità tra i diversi mdc hanno dato risultati contrastanti, pertanto al momento, si ritiene ancora valida la raccomandazione di ricerca della necessità di ulteriori studi di confronto tra mdc iso-osmolari e a bassa osmolarità al fine di trarre conclusioni definitive sulla eventuale correlazione con la CI-AKI.

Capitolo 4.4: le strategie di prevenzione farmacologica della CI-AKI

Idratazione

Gli studi più recenti confermano come un'adeguata idratazione i.v. riduca l'incidenza di CI-AKI; il tipo di soluzione isotonica utilizzata, la durata dell'idratazione e il volume da infondere sono oggetto di numerosi trial che tuttavia non hanno risultati coerenti. Il bicarbonato isotonico si è talvolta, ma non sempre, dimostrato superiore alla soluzione fisiologica nel ridurre l'incidenza di CI-AKI. La possibilità di monitorare lo stato d'idratazione

può guidare il clinico nell'ottimizzare il volume infuso. L'idratazione ad alto volume associata a terapia diuretica, mediante dispositivi che inducono una diuresi forzata, sono considerati di uso limitato e potenzialmente pericoloso. Un volume adeguato sembra essere determinante nel ridurre il rischio di CI-AKI, pertanto l'idratazione sia pre- che post-procedura sembra meglio garantire il raggiungimento di un volume di liquidi appropriato.

Un RCT monocentrico su 450 pazienti con STEMI ha confrontato un protocollo di idratazione precoce con bicarbonato di sodio isotonico (3 ml/kg/h per 1 ora pre- e 1 ml/kg/h per 12 ore post-coronarografia/PTCA primaria) e uno di idratazione tardiva con soluzione fisiologica (1 ml/kg/h per 12 ore post-procedura). Lo studio non può ovviamente definire quale sia il tipo di liquido preferibile, ma ha evidenziato che un volume infuso ≥ 960 ml si è associato a minore incidenza di CI-AKI, e che tale volume è più facilmente ottenibile con il protocollo di idratazione precoce [174] (full text). Una meta-analisi successiva ha invece confrontato l'idratazione con soluzione fisiologica e con bicarbonato isotonico analizzando i dati riferiti a 3609 pazienti inclusi in 19 studi; l'infusione di bicarbonato risultava più vantaggiosa per l'incidenza di CI-AKI, mentre non si sono osservate differenze sul rischio di morte e la necessità di dialisi. Tuttavia, il bicarbonato determinava una modifica rilevante dei livelli ematici di bicarbonato e di potassio, potenzialmente pericolosa dal punto di vista clinico [175] (full text). Un altro RCT multicentrico ha confrontato, su 592 pazienti con STEMI sottoposti ad angioplastica primaria, l'infusione standard (1 ml/kg/h per 12 ore) o più aggressiva (3 ml/kg/h per 1 ora, poi 1 ml/kg/h per 11 ore) di soluzione salina o bicarbonato isotonico. Né il tipo né il volume di idratazione è stato correlato ad un vantaggio significativo sull'incidenza di CI-AKI [176].

Un confronto tra bicarbonato e soluzione fisiologica è stato l'oggetto di un RCT multicentrico condotto su 548 pazienti affetti da CKD (definita come $GFR < 60$ ml/min/1.73 m²) sottoposti ad angio-CT, randomizzati a ricevere 250 ml di bicarbonato in 1 ora prima dell'esame, o 1000 ml di fisiologica sia prima che dopo, a 80-250 ml/h. L'idratazione più breve con bicarbonato non era inferiore alla salina a volume maggiore in termini di peggioramento della funzione renale [177]. Klima et al, in un trial multicentrico randomizzato, hanno confrontato l'incidenza di CI-AKI (in pazienti con CKD sottoposti ad angiografia) con 3 diversi protocolli di idratazione: soluzione fisiologica 1 ml/kg/h dal giorno prima a 12 ore dopo la procedura (24 ore di idratazione); sodio bicarbonato 166 mEq/l 3 ml/kg/h i.v. per 1 ora e poi 1 ml/kg/h per 6 ore, dopo la procedura (7 ore di idratazione); sodio bicarbonato 166 mEq/l i.v. 3 ml/kg/h in 20 minuti prima della procedura più sodio bicarbonato per os 500 mg/10 kg durante e dopo la procedura (20 minuti di idratazione).

Il rischio di CI-AKI non differiva tra i due gruppi trattati con sodio bicarbonato, ma era significativamente inferiore nel gruppo trattato con soluzione fisiologica per 12 ore [178] (full text). Briguori et al. hanno studiato l'incidenza di CI-AKI in 292 pazienti ad alto rischio affetti da CKD 4°-5° stadio; a metà dei pazienti sono stati somministrati bicarbonato isotonico i.v. (3 ml/kg/h per 1 ora durante la procedura angiografica, poi 1 ml/kg/h per 6 ore) e NAC per os (1200 mg x 2 al giorno, il giorno precedente e il giorno della procedura); l'altra metà è stata sottoposta a idratazione guidata con RenalGuard, un sistema a circuito chiuso in cui l'infusione di liquidi i.v. ad alto volume è correlata al monitoraggio della diuresi mediante un sensore su catetere vescicale. Con questo sistema gli Autori ottenevano una diuresi oraria superiore a 300 ml, e una riduzione del 53% del rischio relativo di CI-AKI. Lo studio, che mostra risultati interessanti, si basa però sull'utilizzo di un dispositivo di limitata applicabilità [179] (full text). L'effetto di una diuresi forzata con il sistema RenalGuard sul rischio di CI-AKI è stato studiato anche da Marenzi et al., che hanno randomizzato 170 pazienti affetti da CKD (sottoposti a coronarografia in due gruppi: il primo era trattato con il RenalGuard (bolo di 250 ml di soluzione fisiologica, seguito da idratazione e furosemide ti-

tolati ad ottenere una diuresi oraria >300 ml senza bilancio idrico negativo, fino a 4 ore dopo la procedura) mentre il gruppo di controllo riceveva soluzione fisiologica 1 ml/kg/h (0.5 ml/kg/h se la EF era <40%) da 12 ore prima a 12 ore dopo la procedura. L'incidenza di CI-AKI (definita come aumento della SCr $\geq 25\%$ o ≥ 0.5 mg/dl nelle 72 ore dopo la procedura) è risultata inferiore nel gruppo RenalGuard (4.6%) rispetto al gruppo di controllo (18%) [180] (full text).

Ciò che non emerge nelle raccomandazioni delle linee guida KDIGO è il volume da infondere, definito adeguato o appropriato, ma certamente di difficile definizione nella pratica clinica quotidiana. Il problema del volume di idratazione è ancora più importante nei pazienti con problemi di contrattilità cardiaca, per i quali la decisione sul volume di fluidi da infondere è critica e non può essere definita a priori. Alcuni studi tentano quindi di definire un metodo razionale e scientifico in grado di guidare l'infusione. Lo studio POSEIDON, condotto su 396 pazienti affetti da CKD, con almeno un fattore di rischio per CI-AKI e sottoposti a cateterismo cardiaco, aveva lo scopo di confrontare l'idratazione con fisiologica a volume standard con una infusione variabile sulla base della pressione tele-diastolica del ventricolo sinistro. L'idratazione modulata all'ottenimento di un'espansione volêmica personalizzata, valutata con la pressione tele diastolica, ha permesso volumi di infusioni pari a circa il doppio rispetto al gruppo di controllo e si è accompagnata a una riduzione significativa dell'incidenza di CI-AKI (6.7% vs 16.3%) e di eventi avversi maggiori (dialisi, ischemia miocardica, morte). Lo studio, realmente innovativo, molto ampio e con follow up di 6 mesi, ha tuttavia un'applicazione pratica limitata alla sola realtà cardiologica, ma pone l'accento sul ruolo determinante della idratazione post-procedura, talvolta sottovalutata rispetto alla idratazione preparatoria [181].

Il diametro della vena cava inferiore e il suo indice di collassabilità sono già noti da tempo anche in nefrologia come parametri utili per la definizione del peso secco dei pazienti in dialisi cronica [182] (full text). Questi parametri, eventualmente integrati ad una valutazione ecocardiografica completa [183] potrebbero risultare utili anche nella definizione e personalizzazione del volume di liquidi da infondere per prevenzione della CI-AKI, soprattutto nei pazienti con patologia cardiaca, scompenso, ipotensione cronica.

Nel tentativo di obiettivare la definizione del volume di fluidi da infondere in modo più generalizzabile e più facilmente applicabile, ma allo stesso tempo individualizzato al singolo paziente, Maioli et al. hanno utilizzato la bioimpedenza vettoriale immediatamente prima della somministrazione del contrasto e al termine di idratazione standard con soluzione salina, per definire lo stato dei fluidi pre-indagine. Lo studio, eseguito su 900 pazienti sottoposti a coronarografia in elezione, ha dimostrato che un basso livello di idratazione pre-procedura si associa ad una aumentata incidenza di CI-AKI. La bioimpedenza quindi, di facile esecuzione, potrebbe essere utile nella scelta del volume più adeguato da infondere prima dell'infusione del mdc [184].

N-ACETILCISTEINA

La letteratura recente conferma che l'uso di NAC non si associa a significativa riduzione dell'incidenza di CI-AKI. Tuttavia, poiché NAC non provoca effetti collaterali significativi e ha un prezzo contenuto, si conferma che il suo utilizzo, insieme ad appropriata idratazione con soluzione isotonica, non è controindicato.

In un ampio RCT 2308 pazienti, con almeno un fattore di rischio per CI-AKI e sottoposti a coronarografia o angiografia vascolare, sono stati randomizzati a trattamento con NAC (1200 mg ogni 12 ore, due dosi pre- e 2 dosi post-esame) o placebo; tutti ricevevano un'idratazione standard (fisiologica 1 ml/kg/h da 6-12 ore prima a 6-12 ore dopo). L'aggiunta di NAC non ha mostrato un beneficio significativo né sulla comparsa di CI-AKI né su mortalità e necessità di

dialisi [185] (full text). Tale studio, pur essendo più ampio dei precedenti pubblicati, ha però diversi limiti, tra cui la bassa percentuale di CKD (solo il 15.7% dei pazienti inclusi aveva una SCr >1.5 mg/dl), e il fatto che la funzione renale di base era spesso riferita a dosaggi di SCr eseguiti fino a 90 giorni prima della procedura angiografica.

Un'analoga mancanza di efficacia di NAC è stata evidenziata con un successivo RCT, condotto su 520 soggetti affetti da CKD (definita come creatinina ≥ 1.3 mg/dl) e sottoposti a cateeterismo cardiaco in elezione. I pazienti sono stati randomizzati in doppio cieco in 3 gruppi: NAC 600 mg i.v., vitamina C 500 mg i.v. o placebo, e tutti ricevevano un'idratazione standard con salina 1 ml/kg/h da 12 ore prima a 12 ore dopo la procedura): nessuno dei 3 gruppi mostrava una significativa differenza nell'incidenza di CI-AKI [186] (full text).

Statine

Il ruolo delle statine nella prevenzione della CI-AKI, pur non essendo oggetto di raccomandazione nelle KDIGO 2012, è oggetto di numerose pubblicazioni recenti. È probabile che in futuro si possa confermare che le statine possono svolgere un ruolo determinante nella prevenzione della CI-AKI.

Nell'ambito del Naples II trial del 2009, che mostrava l'efficacia di atorvastatina nel ridurre la CI-AKI in pazienti con cardiopatia ischemica candidati a coronarografia in elezione, è stata selezionata una popolazione di 410 pazienti affetti da CKD; anche su questo particolare sottogruppo una dose singola di atorvastatina 80 mg prima della procedura (con bicarbonato e NAC) si associava ad una riduzione di CI-AKI [187] (full text).

Successivamente, un RCT su 543 pazienti con sindrome coronarica acuta NSTEMI e sottoposti a coronarografia, ha mostrato che con la rosuvastatina (singola dose 40 mg seguita da 20 mg die) si è avuta una minor incidenza di AKI [188] (full text). Anche un altro studio multicentrico randomizzato condotto su 2998 pazienti, con diabete mellito e CKD stadio 2-3, sottoposti a coronarografia o angiografia vascolare, ha evidenziato come la rosuvastatina (in questo caso 10 mg/die da 2 giorni prima a 3 giorni dopo la procedura) fosse associata ad una riduzione di CI-AKI [189] (full text).

L'effetto protettivo delle statine somministrate in terapia cronica è stato invece l'oggetto di uno studio di registro giapponese, che mostrava come il pre-trattamento con statine riducesse l'incidenza di CI-AKI su una popolazione di 2198 pazienti con cardiopatia ischemica sottoposti ad angioplastica primaria [190].

Altro

Nell'ipotesi che l'uso di farmaci antiossidanti possa proteggere dalla CI-AKI, oltre alle statine è stata considerata la vitamina E.

Un RCT su 305 pazienti affetti da CKD (escluso stadio 5) e sottoposti a coronarografia ha analizzato l'effetto protettivo della vitamina E sul rischio di danno renale da contrasto. Gli Autori hanno dimostrato che il rischio di CI-AKI era significativamente inferiore dopo infusione di tocoferolo rispetto al placebo [191].

Capitolo 4.5: Effetti dell'emodialisi o dell'emofiltrazione

Per quanto riguarda l'utilizzo delle diverse modalità dialitiche per la prevenzione della CI-AKI, data la totale mancanza di trial clinici randomizzati, sono stati presi in considerazione alcuni trial clinici non randomizzati, che possono rappresentare un punto di partenza per nuovi studi, randomizzati e con maggiore numerosità campionaria.

Nell'unica metanalisi identificata, Cruz et al. hanno preso in considerazione 11 studi pubblicati fino al 31 marzo 2011 (9 trial randomizzati e 2 studi osservazionali; stessi studi citati dalle KDIGO), riguardanti un totale di 1010 pazienti con CKD (stadi 3-5 K-DOQI) sottoposti a interventi invasivi coronarici o altre procedure angiografiche o CT e trattati con RRT periprocedurale (IHD in 8 studi, HF o HDF in altri 3 studi) o terapia medica convenzionale (SMT) [156]. Gli outcome considerati sono stati l'insorgenza di CI-AKI, definita come incremento della SCr ≥ 0.5 mg/dl (44 $\mu\text{mol/l}$), la necessità di RRT in acuto, l'insorgenza di permanenti alterazioni della funzione renale o di ESRD e la mortalità. L'incidenza di CI-AKI è risultata del 23.3% nel gruppo RRT e del 21.2% nel gruppo SMT, per cui la RRT periprocedurale non sembra apportare alcun beneficio rispetto alla SMT nella prevenzione della CI-AKI. Limitando poi l'analisi ai soli trial che utilizzavano IHD, essa sembrava addirittura incrementare il rischio di sviluppare CI-AKI, mentre questo effetto non veniva evidenziato per i trial che utilizzavano HF/HDF, sebbene questo risultato possa essere influenzato dal piccolo numero di studi che utilizzavano tali metodiche. Gli Autori spiegano il possibile effetto addirittura dannoso dell'IHD con la "non fisiologicità" causata dalla attivazione di reazioni infiammatorie, i processi di coagulazione, e il rilascio di sostanze vasoattive nel contatto sangue-membrana, che possono indurre ipotensione acuta e ischemia renale, oppure con la rapida insorgenza di danno renale dopo la somministrazione di mdc e l'inizio ritardato delle procedure di depurazione extracorporea. L'inizio della terapia dialitica con HF 4-6 ore prima della somministrazione di mdc e la sua ripresa e continuazione per altre 18-24 ore dopo il termine della procedura si è dimostrato tuttavia vantaggioso ai fini della prevenzione della CI-AKI, in due degli studi considerati nella metanalisi, probabilmente per effetto della alcalinizzazione preventiva. L'analisi degli outcome secondari non ha invece evidenziato differenze statisticamente significative tra la RRT e la SMT.

Nella letteratura recentissima, due studi hanno indagato il ruolo delle tecniche convettive nella prevenzione della CI-AKI. In particolare, per pazienti con sindrome coronarica acuta da sottoporre a procedure angiografiche urgenti, Guastoni et al. hanno testato un protocollo che prevedeva l'inizio del trattamento dialitico nell'immediato post procedura. Nello specifico essi hanno attuato una CVVH in prediluizione di 6 ore con concomitante somministrazione di 2000 ml di soluzione salina e ultrafiltrazione tale da ottenere un bilancio dei fluidi in pareggio [192]. Il protocollo prevedeva anche l'idratazione periprocedurale per via i.v. e la somministrazione di N-acetilcisteina. Sono stati arruolati 53 pazienti con grave CKD ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) sottoposti ad angiografia coronarica sia in elezione che in urgenza. Lo studio ha dimostrato che la rimozione del contrasto ottenuta in una seduta di CVVH di 6 ore (espressa come variazione percentuale della concentrazione plasmatica del contrasto) era pari a quella ottenuta dal rene in 12 ore, mentre l'incidenza di CI-AKI è stata del 7.5%, con una maggior prevalenza nei pazienti sottoposti a procedure urgenti, probabilmente a causa della minore durata dell'idratazione i.v. pre procedurale. Gli Autori sottolineano quindi la possibilità di limitare il periodo di CVVH al solo post procedura, e per sole 6 ore, rendendo il protocollo attuabile anche in casi di procedure urgenti.

L'efficacia dell'HF nella prevenzione della CI-AKI nella esposizione non elettiva al mdc era stata già valutata in un altro studio, retrospettivo, condotto da Rey et al. su 20 pazienti con CKD ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) sottoposti a PCI e ad HF preventiva (PHF), e confrontati con un gruppo storico di pazienti matched con il primo gruppo per caratteristiche anagrafiche e cliniche [193]. Anche in questo caso la seduta di CVVH, della durata di 12-24 ore, veniva cominciata nell'immediato post procedurale, con bilancio in pareggio dei fluidi e reinfusione in post diluizione. Ai pazienti di entrambi i gruppi veniva somministrata una concomitante terapia idratante i.v. ed N-acetilcisteina. Lo studio ha evidenziato un'incidenza di CI-AKI inferiore nel gruppo trattato con PHF rispetto al gruppo controllo (30% vs 65%, $p < 0.03$),

mentre non è stata osservata alcuna differenza tra i due bracci dello studio per quanto riguarda gli altri end-point, come lo sviluppo di insufficienza renale e la necessità di effettuare sedute terapeutiche di HF, l'insorgenza di scompenso cardiaco e la mortalità. Lo studio è però fortemente limitato, oltre che dal numero non elevato di casi, dalla sua natura retrospettiva, dalla costruzione a posteriori del gruppo di controllo, e dalla conseguente non uniformità nella indicazione o meno al trattamento dialitico.

Un recente studio prospettico [194] ha valutato l'efficacia della HDF nella prevenzione della CI-AKI in 25 pazienti con CKD, stadi 3-5 KDOQI, sottoposti a procedure coronariche diagnostiche. Gli Autori hanno eseguito una HDF con aspirazione del sangue direttamente dall'atrio destro, vicino all'orifizio del seno coronarico, al fine di raccogliere il sangue venoso refluo del circolo coronarico immediatamente dopo la iniezione del contrasto nelle arterie coronarie (RA-HDF). Il gruppo di controllo (41 pazienti non trattati con HDF) è stato creato a posteriori, matched per valori di filtrato glomerulare. Nel braccio trattato si è avuta una minore incidenza di CI-AKI rispetto ai controlli (12% vs 27%), ma senza alcuna significatività statistica ($p=0.26$). Lo studio, per quanto originale, è limitato dall'esiguo numero di pazienti arruolati, dall'essere monocentrico e dalla costruzione a posteriori del gruppo di controllo, sovrapponibile solo in termini di VFG. La metodica descritta potrebbe essere eseguita solo nei pazienti che eseguono una procedura coronarica, e deve essere eseguita "on site" con le immaginabili problematiche; inoltre, ovviamente non vi è dimostrazione che tutto il sangue venoso refluo dal seno coronarico possa essere aspirato dal catetere.

Concludendo, si può affermare che la più recente letteratura non è stata in grado di apportare novità significative e, in ultima analisi, ad oggi, è possibile solo confermare la raccomandazione delle linee guida KDIGO di non utilizzare IHD o HF profilattica per la prevenzione della CI-AKI nei pazienti a rischio. Sono infatti tuttora carenti RCT con calcolo della potenza del campione in base agli outcome prescelti, che abbiano criteri di inclusione/esclusione definiti a priori e protocolli ben stabiliti. In particolare è ancora carente la valutazione del reale effetto di ciascuna modalità dialitica nella prevenzione della CI-AKI, soprattutto in pazienti ad elevato rischio, come quelli sottoposti a interventi coronarici invasivi non elettivi e quindi maggiormente instabili e con CKD grave, in cui è giustificato l'utilizzo di una strategia di prevenzione invasiva.

Applicabilità alla realtà Italiana

Per quanto riguarda la valutazione dei pazienti a rischio di CI-AKI, in Italia, oltre al modello di rischio di Mehran, viene utilizzato il modello di rischio di CI-AKI proposto da Marenzi [195] (full text) che assegna un punteggio per le seguenti variabili: età ≥ 75 anni, precedente infarto miocardico, tempo di ri-perfusione ≥ 6 ore, volume di mdc ≥ 300 mL e utilizzo di contro pulsatore aortico. I due score hanno dimostrato performance sovrapponibili [159]. Va però segnalato che lo score di Marenzi è stato derivato e validato nel contesto clinico dell'angioplastica primaria, mentre lo score di Mehran è stato derivato e validato anche in procedure in elezione.

In merito alla raccomandazione di utilizzare la più bassa dose possibile di mdc, si ritiene poco applicabile nella pratica clinica quotidiana la raccomandazione di considerare non solo il volume assoluto del mdc ma anche la concentrazione in grammi rapportata all'eGFR, soprattutto per gli studi non eseguiti in elezione ma in urgenza.

Per quanto concerne la selezione del mdc da utilizzare, i mdc ad alta osmolarità non sono più utilizzati nella realtà italiana. Al momento non c'è evidenza sufficiente per racco-

mandare l'utilizzo dei mdc iso-osmolari rispetto agli ipo-osmolari, anche in ragione del loro maggior costo.

In merito alle strategie farmacologiche di prevenzione della CI-AKI, gli interventi raccomandati dalle Linee Guida KDIGO sono applicabili in Italia.

La soluzione fisiologica, in assenza di certa superiore efficacia del bicarbonato di sodio, è considerata di più semplice utilizzo a livello internazionale. Tuttavia in Italia le due soluzioni sono ugualmente disponibili in formulazione pronta, pertanto si deve tenere conto del potenziale maggiore beneficio associato al bicarbonato isotonico.

La definizione del volume di liquidi ottimale per il singolo paziente, eseguita con monitoraggio delle pressioni telediastoliche ventricolari o tramite indagine ecocardiografica, può trovare applicazione solo in ambito cardiologico e in strutture di elevato livello. Viceversa, l'impiego della bioimpedenza, pur con i suoi limiti, potrebbe essere diffuso nei reparti di nefrologia, anche a pazienti non in dialisi ma a rischio di CIN. I Nefrologi infatti, già esperti nell'interpretazione di questa analisi nei pazienti in dialisi cronica, potrebbero farne uso per una definizione oggettiva dello stato di idratazione, soprattutto nei soggetti in cui questa può risultare più complessa e a rischio di errore (concomitanza di nefropatia e patologia cardiaca, ipotensione, sindrome nefrosica).

In merito, infine, alla prevenzione della CI-AKI mediante terapia dialitica, le conclusioni KDIGO, confermate anche dalla analisi critica dei lavori più recenti, sono perfettamente adattabili alla realtà italiana, dove i pazienti a rischio di CI-AKI vengono solitamente valutati dai nefrologi.

Appendice

Capitolo 4.1: AKI da mezzo di contrasto: definizione, epidemiologia, e prognosi

Capitolo 4.2: Valutazione della popolazione a rischio di CI-AKI

In accordo con la metodologia espressa nella sezione introduttiva, è stata effettuata un'integrazione delle linee guida KDIGO con le evidenze più recenti presenti in letteratura. In particolare sono state prese in considerazione le meta-analisi, i lavori con ampia casistica, prospettici e retrospettivi, e le analisi, anche post-hoc, derivate da trial clinici randomizzati pubblicati dopo il febbraio 2011 e riguardanti definizione, epidemiologia, prognosi della CI-AKI e valutazione della popolazione a rischio di CI-AKI.

La ricerca, effettuata utilizzando le parole chiave ed i MeSH terms espressi nella sezione metodologica introduttiva e limitata a settembre 2014, ha prodotto 255 risultati. Sono stati primariamente analizzati gli abstracts di tutti gli articoli escludendone 245 perché non soddisfacevano i criteri di inclusione identificati.

Dieci articoli (2 RCT, 2 meta-analisi, 4 studi retrospettivi e 2 studi prospettici) sono quindi risultati primariamente utilizzabili per la stesura di questo paragrafo integrativo.

Capitolo 4.3: Strategie non farmacologiche di prevenzione di CI-AKI

In accordo con la metodologia espressa nella sezione introduttiva, è stata effettuata un'integrazione delle linee guida KDIGO con le evidenze più recenti presenti in letteratura. In particolare sono state prese in considerazione le meta-analisi, le review sistematiche, i trial clinici randomizzati e gli studi retrospettivi pubblicati dopo il febbraio 2011 e riguardanti le strategie non farmacologiche di prevenzione della CI-AKI.

La ricerca, effettuata utilizzando le parole chiave ed i MeSH terms espressi nella sezione metodologica introduttiva e limitata a settembre 2014, ha prodotto 3481 risultati. Sono stati primariamente analizzati gli abstracts di tutti gli articoli escludendone 3438 per la ridotta attinenza all'argomento di specifico interesse.

Dei 43 articoli rimanenti, è stato analizzato il testo integrale e, tra questi, 30 sono stati esclusi per perché non soddisfacevano i criteri di inclusione identificati (14 perché non fornivano dati di outcome su CI-AKI; 6 perché con numero minimo di soggetti inclusi nello studio < 50/braccio; 10 perché pertinenti su outcome ma non RCT). Tredici articoli (9 RCT, 2 meta-analisi e 2 studi retrospettivi) sono quindi risultati primariamente utilizzabili per la stesura di questo paragrafo integrativo.

Capitolo 4.4 – Strategie di prevenzione farmacologica della CI-AKI

In accordo con la metodologia espressa nella sezione introduttiva, è stata effettuata un'integrazione delle linee guida KDIGO con le evidenze più recenti presenti in letteratura. In particolare sono state prese in considerazione le meta-analisi, le review sistematiche ed i trial clinici randomizzati pubblicati dopo il febbraio 2011 e riguardanti le strategie di prevenzione farmacologica della CI-AKI.

La ricerca, effettuata utilizzando le parole chiave ed i MeSH terms espressi nella sezione metodologica introduttiva e limitata a settembre 2014, ha prodotto 717 risultati. Sono stati primariamente analizzati gli abstracts di tutti gli articoli escludendone 698 per la ridotta attinenza all'argomento di specifico interesse.

Diciannove articoli (13 RCT, 1 studio su registro, e 1 meta-analisi) sono quindi risultati primariamente utilizzabili per la stesura di questo paragrafo integrativo.

Capitolo 4.5: Effetti dell'emodialisi o dell'emofiltrazione

In accordo con la metodologia espressa nella sezione introduttiva, è stata effettuata un'integrazione delle linee guida KDIGO con le evidenze più recenti presenti in letteratura. In particolare sono state prese in considerazione le meta-analisi, le review sistematiche, ed i trial clinici randomizzati e non randomizzati pubblicati dopo il febbraio 2011 e riguardanti gli effetti dell'emodialisi e dell'emofiltrazione.

La ricerca, effettuata utilizzando le parole chiave ed i MeSH terms espressi nella sezione metodologica introduttiva e limitata a settembre 2014, ha prodotto 62 risultati. Sono stati primariamente analizzati gli abstract di tutti i lavori selezionati e 51 articoli sono stati esclusi per la ridotta attinenza all'argomento di specifico interesse. Degli 11 articoli rimanenti è stato analizzato il testo integrale e, tra questi, 7 sono stati esclusi per la mancanza di informazioni utili o di dati originali. Quattro articoli (1 metanalisi e 3 trial clinici non randomizzati) sono quindi risultati primariamente utilizzabili per la costruzione di questo paragrafo integrativo.

Bibliografia

[1] Harjai KJ, Raizada A, Shenoy C et al. A comparison of contemporary definitions of contrast nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention and a proposal for a novel nephropathy grading system. *The American journal of cardiology* 2008 Mar 15;101(6):812-9

[2] Thomsen HS, Morcos SK Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelines. *The British journal of radiology* 2003 Aug;76(908):513-8

[3] Ribichini F, Graziani M, Gambaro G et al. Early creatinine shifts predict contrast-induced nephropathy and persistent renal damage

after angiography. *The American journal of medicine* 2010 Aug;123(8):755-63

[4] Newhouse JH, Kho D, Rao QA et al. Frequency of serum creatinine changes in the absence of iodinated contrast material: implications for studies of contrast nephrotoxicity. *AJR. American journal of roentgenology* 2008 Aug;191(2):376-82

[5] Baumgarten DA, Ellis JH Contrast-induced nephropathy: contrast material not required? *AJR. American journal of roentgenology* 2008 Aug;191(2):383-6

[6] Bruce RJ, Djamali A, Shinki K et al. Background fluctuation of kidney function versus contrast-induced nephrotoxicity. *AJR. American journal of roentgenology* 2009 Mar;192(3):711-8

[7] Jabara R, Gadesam RR, Pendyala LK et al. Impact of the definition utilized on the rate of contrast-induced nephropathy in percutaneous coronary intervention. *The American journal of cardiology* 2009 Jun 15;103(12):1657-62

[8] Berns AS Nephrotoxicity of contrast media. *Kidney international* 1989 Oct;36(4):730-40

[9] Rudnick MR, Goldfarb S, Tumlin J et al. Contrast-induced nephropathy: is the picture any clearer? *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2008 Jan;3(1):261-2 (full text)

[10] Nash K, Hafeez A, Hou S et al. Hospital-acquired renal insufficiency. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2002 May;39(5):930-6

[11] Polena S, Yang S, Alam R et al. Nephropathy in critically ill patients without preexisting renal disease. *Proceedings of the Western Pharmacology Society* 2005;48:134-5

[12] Becker CR, Davidson C, Lameire N et al. High-risk situations and procedures. *The American journal of cardiology* 2006 Sep 18;98(6A):37K-41K

[13] Lameire N Contrast-induced nephropathy in the critically-ill patient: focus on emergency screening and prevention. *Acta clinica Belgica. Supplementum* 2007;(2):346-52

[14] McCullough PA Radiocontrast-induced acute kidney injury. *Nephron. Physiology* 2008;109(4):p61-72

[15] Weisbord SD, Chen H, Stone RA et al. Associations of increases in serum creatinine with mortality and length of hospital stay after coronary angiography. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2006 Oct;17(10):2871-7 (full text)

[16] McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL et al. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *The American journal of medicine* 1997 Nov;103(5):368-75

[17] Solomon RJ, Natarajan MK, Doucet S 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* 2007 Jun 26;115(25):3189-96 (full text)

[18] 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. *The American journal of cardiology* 2002 Nov 15;90(10):1068-73

[19] Nikolsky E, Mehran R, Turcot D et al. Impact of chronic kidney disease on prognosis of patients with diabetes mellitus treated with percutaneous coronary intervention. *The American journal of cardiology* 2004 Aug 1;94(3):300-5

[20] Vuurmans T, Byrne J, Fretz E et al. Chronic kidney injury in patients after cardiac catheterisation or percutaneous coronary intervention: a comparison of radial and femoral approaches (from the British Columbia Cardiac and Renal Registries). *Heart (British Cardiac Society)* 2010 Oct;96(19):1538-42

[21] Drey N, Roderick P, Mullee M et al. A population-based study of the incidence and outcomes of diagnosed chronic kidney disease. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2003 Oct;42(4):677-84

[22] Katzberg RW, Haller C Contrast-induced nephrotoxicity: clinical landscape. *Kidney international. Supplement* 2006 Apr;(100):S3-7 (full text)

[23] Persson PB Editorial: contrast medium-induced nephropathy. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2005 Feb;20 Suppl 1:i1 (full text)

[24] Mehran R, Nikolsky E Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney international. Supplement* 2006 Apr;(100):S11-5 (full text)

[25] Stevens LA, Coresh J, Greene T et al. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *The New England journal of medicine* 2006 Jun 8;354(23):2473-83

[26] Lameire N, Adam A, Becker CR et al. Baseline renal function screening. *The American journal of cardiology* 2006 Sep 18;98(6A):21K-26K

[27] Choyke PL, Cady J, DePollar SL et al. Determination of serum creatinine prior to iodinated contrast media: is it necessary in all patients? *Techniques in urology* 1998 Jun;4(2):65-9

[28] McCullough PA, Adam A, Becker CR et al. Risk prediction of contrast-induced nephropathy. *The American journal of cardiology* 2006 Sep 18;98(6A):27K-36K

[29] Toprak O Conflicting and new risk factors for contrast induced nephropathy. *The Journal of urology* 2007 Dec;178(6):2277-83

[30] Goldenberg I, Matetzky S Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 2005 May 24;172(11):1461-71 (full text)

[31] Majumdar SR, Kjellstrand CM, Tymchak WJ et al. Forced euvolemic diuresis with mannitol and furosemide for prevention of contrast-induced nephropathy in patients with CKD undergoing coronary angiography: a randomized controlled trial. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2009 Oct;54(4):602-9

[32] Barrett BJ, Parfrey PS Clinical practice. Preventing nephropathy induced by contrast medium. *The New England journal of medicine* 2006 Jan 26;354(4):379-86

[33] 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. *Journal of the American College of Cardiology* 2004 Oct 6;44(7):1393-9 (full text)

[34] Brown JR, DeVries JT, Piper WD et al. Serious renal dysfunction after percutaneous coronary interventions can be predicted. *American heart journal* 2008 Feb;155(2):260-6

[35] Perazella MA Gadolinium-contrast toxicity in patients with kidney disease: nephrotoxicity and nephrogenic systemic fibrosis. *Current drug safety* 2008 Jan;3(1):67-75

- [36] Perazella MA Current status of gadolinium toxicity in patients with kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* : CJASN 2009 Feb;4(2):461-9 (full text)
- [37] Briguori C, Colombo A, Airoidi F et al. Gadolinium-based contrast agents and nephrotoxicity in patients undergoing coronary artery procedures. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 2006 Feb;67(2):175-80
- [38] Ergün I, Keven K, Uruç I et al. The safety of gadolinium in patients with stage 3 and 4 renal failure. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2006 Mar;21(3):697-700 (full text)
- [39] Erley CM, Bader BD, Berger ED et al. Gadolinium-based contrast media compared with iodinated media for digital subtraction angiography in azotaemic patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2004 Oct;19(10):2526-31 (full text)
- [40] Kane GC, Stanson AW, Kalnicka D et al. Comparison between gadolinium and iodine contrast for percutaneous intervention in atherosclerotic renal artery stenosis: clinical outcomes. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2008 Apr;23(4):1233-40 (full text)
- [41] Sam AD 2nd, Morasch MD, Collins J et al. Safety of gadolinium contrast angiography in patients with chronic renal insufficiency. *Journal of vascular surgery* 2003 Aug;38(2):313-8
- [42] Swan SK, Lambrecht LJ, Townsend R et al. Safety and pharmacokinetic profile of gadobenate dimeglumine in subjects with renal impairment. *Investigative radiology* 1999 Jul;34(7):443-8
- [43] Kanal E, Broome DR, Martin DR et al. Response to the FDA's May 23, 2007, nephrogenic systemic fibrosis update. *Radiology* 2008 Jan;246(1):11-4
- [44] Kay J Nephrogenic systemic fibrosis: a gadolinium-associated fibrosing disorder in patients with renal dysfunction. *Annals of the rheumatic diseases* 2008 Dec;67 Suppl 3:iii66-9
- [45] Wollanka H, Weidenmaier W, Giersig C et al. NSF after Gadovist exposure: a case report and hypothesis of NSF development. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2009 Dec;24(12):3882-4 (full text)
- [46] Elmholt TR, J.B., Ramsing M, et al., Two cases of nephrogenic systemic fibrosis after exposure to the macrocyclic compound gadobutrol. *NDT Plus*, 2010(3): p. 285–287.
- [47] Sterling KA, Tehrani T, Rudnick MR et al. Clinical significance and preventive strategies for contrast-induced nephropathy. *Current opinion in nephrology and hypertension* 2008 Nov;17(6):616-23
- [48] Kelly AM, Dwamena B, Cronin P et al. Meta-analysis: effectiveness of drugs for preventing contrast-induced nephropathy. *Annals of internal medicine* 2008 Feb 19;148(4):284-94
- [49] Cigarroa RG, Lange RA, Williams RH et al. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. *The American journal of medicine* 1989 Jun;86(6 Pt 1):649-52
- [50] Chen ML, Lesko L, Williams RL et al. Measures of exposure versus measures of rate and extent of absorption. *Clinical pharmacokinetics* 2001;40(8):565-72
- [51] Sherwin PF, Cambron R, Johnson JA et al. Contrast dose-to-creatinine clearance ratio as a potential indicator of risk for radiocontrast-induced nephropathy: correlation of D/CrCL with area under the contrast concentration-time curve using iodixanol. *Investigative radiology* 2005 Sep;40(9):598-603
- [52] Nyman U, Björk J, Aspelin P et al. Contrast medium dose-to-GFR ratio: a measure of systemic exposure to predict contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)* 2008 Jul;49(6):658-67
- [53] Laskey WK, Jenkins C, Selzer F et al. Volume-to-creatinine clearance ratio: a pharmacokinetically based risk factor for prediction of early creatinine increase after percutaneous coronary intervention. *Journal of the American College of Cardiology* 2007 Aug 14;50(7):584-90 (full text)
- [54] Nyman U, Almén T, Aspelin P et al. Contrast-medium-Induced nephropathy correlated to the ratio between dose in gram iodine and estimated GFR in ml/min. *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)* 2005 Dec;46(8):830-42
- [55] Marenzi G, Assanelli E, Campodonico J et al. Contrast volume during primary percutaneous coronary intervention and subsequent contrast-induced nephropathy and mortality. *Annals of internal medicine* 2009 Feb 3;150(3):170-7
- [56] Cramer BC, Parfrey PS, Hutchinson TA et al. Renal function following infusion of radiologic contrast material. A prospective controlled study. *Archives of internal medicine* 1985 Jan;145(1):87-9
- [57] Heller CA, Knapp J, Halliday J et al. Failure to demonstrate contrast nephrotoxicity. *The Medical journal of Australia* 1991 Sep 2;155(5):329-32
- [58] Rao QA, Newhouse JH Risk of nephropathy after intravenous administration of contrast material: a critical literature analysis. *Radiology* 2006 May;239(2):392-7
- [59] Barrett BJ, Katzberg RW, Thomsen HS et al. Contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease undergoing computed tomography: a double-blind comparison of iodixanol and iopamidol. *Investigative radiology* 2006 Nov;41(11):815-21
- [60] Katzberg RW, Lamba R Contrast-induced nephropathy after intravenous administration: fact or fiction? *Radiologic clinics of North America* 2009 Sep;47(5):789-800, v
- [61] Katzberg RW, Barrett BJ Risk of iodinated contrast material--induced nephropathy with intravenous administration. *Radiology* 2007 Jun;243(3):622-8
- [62] Thomsen HS, Morcos SK Risk of contrast-medium-induced nephropathy in high-risk patients undergoing MDCT--a pooled analysis of two randomized trials. *European radiology* 2009 Apr;19(4):891-7
- [63] Ellis JH, Cohan RH Reducing the risk of contrast-induced nephropathy: a perspective on the controversies. *AJR. American journal of roentgenology* 2009 Jun;192(6):1544-9
- [64] Goldfarb S, Spinler S, Berns JS et al. Low-osmolality contrast media and the risk of contrast-associated nephrotoxicity. *Investigative radiology* 1993 Nov;28 Suppl 5:S7-10; discussion S11-2
- [65] Barrett BJ, Carlisle EJ Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 1993 Jul;188(1):171-8

- [66] Aspelin P, Aubry P, Fransson SG et al. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *The New England journal of medicine* 2003 Feb 6;348(6):491-9 (full text)
- [67] Feldkamp T, Baumgart D, Elsner M et al. Nephrotoxicity of iso-osmolar versus low-osmolar contrast media is equal in low risk patients. *Clinical nephrology* 2006 Nov;66(5):322-30
- [68] Hardiek KJ, Katholi RE, Robbs RS et al. Renal effects of contrast media in diabetic patients undergoing diagnostic or interventional coronary angiography. *Journal of diabetes and its complications* 2008 May-Jun;22(3):171-7
- [69] Juergens CP, Winter JP, Nguyen-Do P et al. 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. *Internal medicine journal* 2009 Jan;39(1):25-31
- [70] Laskey W, Aspelin P, Davidson C et al. Nephrotoxicity of iodixanol versus iopamidol in patients with chronic kidney disease and diabetes mellitus undergoing coronary angiographic procedures. *American heart journal* 2009 Nov;158(5):822-828.e3
- [71] Nie B, Cheng WJ, Li YF et al. A prospective, double-blind, randomized, controlled trial on the efficacy and cardiorenal safety of iodixanol vs. iopromide in patients with chronic kidney disease undergoing coronary angiography with or without percutaneous coronary intervention. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 2008 Dec 1;72(7):958-65
- [72] Rudnick MR, Davidson C, Laskey W et al. Nephrotoxicity of iodixanol versus ioversol in patients with chronic kidney disease: the Visipaque Angiography/Interventions with Laboratory Outcomes in Renal Insufficiency (VALOR) Trial. *American heart journal* 2008 Oct;156(4):776-82
- [73] Heinrich MC, Häberle L, Müller V et al. Nephrotoxicity of iso-osmolar iodixanol compared with nonionic low-osmolar contrast media: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology* 2009 Jan;250(1):68-86
- [74] Reddan D, Laville M, Garovic VD et al. Contrast-induced nephropathy and its prevention: What do we really know from evidence-based findings? *Journal of nephrology* 2009 May-Jun;22(3):333-51
- [75] Jo SH, Youn TJ, Koo BK et al. 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. *Journal of the American College of Cardiology* 2006 Sep 5;48(5):924-30 (full text)
- [76] Mehran R, Nikolsky E, Kirtane AJ et al. Ionic low-osmolar versus nonionic iso-osmolar contrast media to obviate worsening nephropathy after angioplasty in chronic renal failure patients: the ICON (Ionic versus non-ionic Contrast to Obviate worsening Nephropathy after angioplasty in chronic renal failure patients) study. *JACC. Cardiovascular interventions* 2009 May;2(5):415-21 (full text)
- [77] Kuhn MJ, Chen N, Sahani DV et al. The PREDICT study: a randomized double-blind comparison of contrast-induced nephropathy after low- or isoosmolar contrast agent exposure. *AJR. American journal of roentgenology* 2008 Jul;191(1):151-7
- [78] Thomsen HS, Morcos SK, Erley CM et al. 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. *Investigative radiology* 2008 Mar;43(3):170-8
- [79] Nguyen SA, Suranyi P, Ravenel JG et al. Iso-osmolality versus low-osmolality iodinated contrast medium at intravenous contrast-enhanced CT: effect on kidney function. *Radiology* 2008 Jul;248(1):97-105
- [80] Weisbord SD, Palevsky PM Prevention of contrast-induced nephropathy with volume expansion. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2008 Jan;3(1):273-80 (full text)
- [81] Persson PB, Hansell P, Liss P et al. Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy. *Kidney international* 2005 Jul;68(1):14-22
- [82] Solomon R, Werner C, Mann D et al. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *The New England journal of medicine* 1994 Nov 24;331(21):1416-20 (full text)
- [83] Better OS, Rubinstein I Management of shock and acute renal failure in casualties suffering from the crush syndrome. *Renal failure* 1997 Sep;19(5):647-53
- [84] Weisbord SD, Mor MK, Resnick AL et al. Prevention, incidence, and outcomes of contrast-induced acute kidney injury. *Archives of internal medicine* 2008 Jun 23;168(12):1325-32
- [85] Stevens MA, McCullough PA, Tobin KJ et al. A prospective randomized trial of prevention measures in patients at high risk for contrast nephropathy: results of the P.R.I.N.C.E. Study. *Prevention of Radiocontrast Induced Nephropathy Clinical Evaluation. Journal of the American College of Cardiology* 1999 Feb;33(2):403-11
- [86] Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Archives of internal medicine* 2002 Feb 11;162(3):329-36
- [87] Merten GJ, Burgess WP, Gray LV et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004 May 19;291(19):2328-34
- [88] Caulfield JL, Singh SP, Wishnok JS et al. Bicarbonate inhibits N-nitrosation in oxygenated nitric oxide solutions. *The Journal of biological chemistry* 1996 Oct 18;271(42):25859-63 (full text)
- [89] Bakris GL, Lass N, Gaber AO et al. Radiocontrast medium-induced declines in renal function: a role for oxygen free radicals. *The American journal of physiology* 1990 Jan;258(1 Pt 2):F115-20
- [90] Halliwell B, Gutteridge JM Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. *Methods in enzymology* 1990;186:1-85
- [91] Assadi F Acetazolamide for prevention of contrast-induced nephropathy: a new use for an old drug. *Pediatric cardiology* 2006 Mar-Apr;27(2):238-42
- [92] Brar SS, Hiremath S, Dangas G et al. Sodium bicarbonate for the prevention of contrast induced-acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2009 Oct;4(10):1584-92 (full text)
- [93] Hogan SE, L'Allier P, Chetcuti S et al. Current role of sodium bicarbonate-based preprocedural hydration for the prevention of contrast-induced acute kidney injury: a meta-analysis. *American heart journal* 2008 Sep;156(3):414-21
- [94] Hoste EA, De Waele JJ, Gevaert SA et al. Sodium bicarbonate for prevention of contrast-induced acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant*

Association - European Renal Association 2010
Mar;25(3):747-58 (full text)

[95] Joannidis M, Schmid M, Wiedermann CJ et al. Prevention of contrast media-induced nephropathy by isotonic sodium bicarbonate: a meta-analysis. *Wiener klinische Wochenschrift* 2008;120(23-24):742-8

[96] Kanbay M, Covic A, Coca SG et al. Sodium bicarbonate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of 17 randomized trials. *International urology and nephrology* 2009;41(3):617-27

[97] Navaneethan SD, Singh S, Appasamy S et al. Sodium bicarbonate therapy for prevention of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2009 Apr;53(4):617-27

[98] Zoungas S, Ninomiya T, Huxley R et al. Systematic review: sodium bicarbonate treatment regimens for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Annals of internal medicine* 2009 Nov 3;151(9):631-8

[99] Adolph E, Holdt-Lehmann B, Chatterjee T et al. Renal Insufficiency Following Radiocontrast Exposure Trial (REINFORCE): a randomized comparison of sodium bicarbonate versus sodium chloride hydration for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Coronary artery disease* 2008 Sep;19(6):413-9

[100] Ozcan EE, Guneri S, Akdeniz B et al. Sodium bicarbonate, N-acetylcysteine, and saline for prevention of radiocontrast-induced nephropathy. A comparison of 3 regimens for protecting contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary procedures. A single-center prospective controlled trial. *American heart journal* 2007 Sep;154(3):539-44

[101] Brar SS, Shen AY, Jorgensen MB et al. Sodium bicarbonate vs sodium chloride for the prevention of contrast medium-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a randomized trial. *JAMA* 2008 Sep 3;300(9):1038-46

[102] Budhiraja P, Chen Z, Popovtzer M et al. Sodium bicarbonate versus normal saline for protection against contrast nephropathy. *Renal failure* 2009;31(2):118-23

[103] Briguori C, Airoldi F, D'Andrea D et al. Renal Insufficiency Following Contrast Media Administration Trial (REMEDIAL): a randomized comparison of 3 preventive strategies. *Circulation* 2007 Mar 13;115(10):1211-7 (full text)

[104] Maioli M, Toso A, Leoncini M et al. Sodium bicarbonate versus saline for the prevention of contrast-induced nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *Journal of the American College of Cardiology* 2008 Aug 19;52(8):599-604 (full text)

[105] 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. *Journal of the American College of Cardiology* 2007 Mar 27;49(12):1283-8 (full text)

[106] From AM, Bartholmai BJ, Williams AW et al. Sodium bicarbonate is associated with an increased incidence of contrast nephropathy: a retrospective cohort study of 7977 patients at mayo clinic. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2008 Jan;3(1):10-8 (full text)

[107] Taylor AJ, Hotchkiss D, Morse RW et al. 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. *Chest* 1998 Dec;114(6):1570-4

[108] 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. Clinical practice* 2003 Jan;93(1):C29-34

[109] Yoshikawa D, Isoke S, Sato K et al. Importance of oral fluid intake after coronary computed tomography angiography: an observational study. *European journal of radiology* 2011 Jan;77(1):118-22

[110] Cho R, Javed N, Traub D et al. Oral hydration and alkalinization is noninferior to intravenous therapy for prevention of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Journal of interventional cardiology* 2010 Oct;23(5):460-6

[111] McCullough PA Contrast-induced acute kidney injury. *Journal of the American College of Cardiology* 2008 Apr 15;51(15):1419-28 (full text)

[112] Molnar Z, Szakmany T, Koszegi T et al. Prophylactic N-acetylcysteine decreases serum CRP but not PCT levels and microalbuminuria following major abdominal surgery. A prospective, randomised, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *Intensive care medicine* 2003 May;29(5):749-55

[113] Niemi TT, Munsterhjelm E, Pöyhä R et al. The effect of N-acetylcysteine on blood coagulation and platelet function in patients undergoing open repair of abdominal aortic aneurysm. *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis* 2006 Jan;17(1):29-34

[114] Peake SL, Moran JL, Leppard PI et al. N-acetyl-L-cysteine depresses cardiac performance in patients with septic shock. *Critical care medicine* 1996 Aug;24(8):1302-10

[115] Lynch RM, Robertson R Anaphylactoid reactions to intravenous N-acetylcysteine: a prospective case controlled study. *Accident and emergency nursing* 2004 Jan;12(1):10-5

[116] Appelboom AV, Dargan PI, Knighton J et al. Fatal anaphylactoid reaction to N-acetylcysteine: caution in patients with asthma. *Emergency medicine journal : EMJ* 2002 Nov;19(6):594-5 (full text)

[117] Klein-Schwartz W, Doyon S Intravenous acetylcysteine for the treatment of acetaminophen overdose. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2011 Jan;12(1):119-30

[118]

[119] Trivedi H, Daram S, Szabo A et al. High-dose N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy. *The American journal of medicine* 2009 Sep;122(9):874.e9-15

[120] Marenzi G, Assanelli E, Marana I et al. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. *The New England journal of medicine* 2006 Jun 29;354(26):2773-82 (full text)

[121] 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. *American heart journal* 2004 Sep;148(3):422-9

[122] Fishbane S N-acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2008 Jan;3(1):281-7 (full text)

[123] Bagshaw SM, McAlister FA, Manns BJ et al. Acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy: a case study of the

pitfalls in the evolution of evidence. Archives of internal medicine 2006 Jan 23;166(2):161-6

[124] Vaitkus PT, Brar C N-acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy: publication bias perpetuated by meta-analyses. American heart journal 2007 Feb;153(2):275-80

[125] Jo SH, Koo BK, Park JS et al. N-acetylcysteine versus AScorbic acid for preventing contrast-Induced nephropathy in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography NASPI study-a prospective randomized controlled trial. American heart journal 2009 Mar;157(3):576-83

[126] Brown JR, Block CA, Malenka DJ et al. Sodium bicarbonate plus N-acetylcysteine prophylaxis: a meta-analysis. JACC. Cardiovascular interventions 2009 Nov;2(11):1116-24 (full text)

[127] Koc F, Ozdemir K, Kaya MG et al. Intravenous N-acetylcysteine plus high-dose hydration versus high-dose hydration and standard hydration for the prevention of contrast-induced nephropathy: CASIS--a multicenter prospective controlled trial. International journal of cardiology 2012 Mar 22;155(3):418-23

[128] Arend LJ, Bakris GL, Burnett JC Jr et al. Role for intrarenal adenosine in the renal hemodynamic response to contrast media. The Journal of laboratory and clinical medicine 1987 Oct;110(4):406-11

[129] Bagshaw SM, Ghali WA Theophylline for prevention of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. Archives of internal medicine 2005 May 23;165(10):1087-93

[130] Huber W, Eckel F, Hennig M et al. Prophylaxis of contrast material-induced nephropathy in patients in intensive care: acetylcysteine, theophylline, or both? A randomized study. Radiology 2006 Jun;239(3):793-804

[131] Baskurt M, Okcun B, Abaci O et al. N-acetylcysteine versus N-acetylcysteine + theophylline for the prevention of contrast nephropathy. European journal of clinical investigation 2009 Sep;39(9):793-9

[132] Malhis M, Al-Bitar S, Al-Deen Zaiat K et al. The role of theophylline in prevention of radiocontrast media-induced nephropathy. Saudi journal of kidney diseases and transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia 2010 Mar;21(2):276-83 (full text)

[133] Upton RA Pharmacokinetic interactions between theophylline and other medication (Part II). Clinical pharmacokinetics 1991 Feb;20(2):135-50

[134] Upton RA Pharmacokinetic interactions between theophylline and other medication (Part I). Clinical pharmacokinetics 1991 Jan;20(1):66-80

[135] Stacul F, Adam A, Becker CR et al. Strategies to reduce the risk of contrast-induced nephropathy. The American journal of cardiology 2006 Sep 18;98(6A):59K-77K

[136] Stone GW, McCullough PA, Tumlin JA et al. Fenoldopam mesylate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a randomized controlled trial. JAMA 2003 Nov 5;290(17):2284-91

[137] Allaqaband S, Tumuluri R, Malik AM et al. Prospective randomized study of N-acetylcysteine, fenoldopam, and saline for prevention of radiocontrast-induced nephropathy. Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions 2002 Nov;57(3):279-83

[138] Toso A, Maioli M, Leoncini M et al. Usefulness of atorvastatin (80 mg) in prevention of contrast-induced nephropathy in patients

with chronic renal disease. The American journal of cardiology 2010 Feb 1;105(3):288-92

[139] Yoshida S, Kamihata H, Nakamura S et al. Prevention of contrast-induced nephropathy by chronic pravastatin treatment in patients with cardiovascular disease and renal insufficiency. Journal of cardiology 2009 Oct;54(2):192-8 (full text)

[140] Deray G Dialysis and iodinated contrast media. Kidney international. Supplement 2006 Apr;(100):S25-9 (full text)

[141] Cruz DN, Perazella MA, Ronco C et al. The role of extracorporeal blood purification therapies in the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. The International journal of artificial organs 2008 Jun;31(6):515-24

[142] Vogt B, Ferrari P, Schönholzer C et al. Prophylactic hemodialysis after radiocontrast media in patients with renal insufficiency is potentially harmful. The American journal of medicine 2001 Dec 15;111(9):692-8

[143] Reinecke H, Fobker M, Wellmann J et al. A randomized controlled trial comparing hydration therapy to additional hemodialysis or N-acetylcysteine for the prevention of contrast medium-induced nephropathy: the Dialysis-versus-Diuresis (DVD) Trial. Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society 2007 Mar;96(3):130-9

[144] Kawashima S, Takano H, Iino Y et al. Prophylactic hemodialysis does not prevent contrast-induced nephropathy after cardiac catheterization in patients with chronic renal insufficiency. Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society 2006 May;70(5):553-8 (full text)

[145] Lee PT, Chou KJ, Liu CP et al. Renal protection for coronary angiography in advanced renal failure patients by prophylactic hemodialysis. A randomized controlled trial. Journal of the American College of Cardiology 2007 Sep 11;50(11):1015-20 (full text)

[146] Marenzi G, Marana I, Lauri G et al. The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. The New England journal of medicine 2003 Oct 2;349(14):1333-40 (full text)

[147] Marenzi G, Lauri G, Campodonico J et al. Comparison of two hemofiltration protocols for prevention of contrast-induced nephropathy in high-risk patients. The American journal of medicine 2006 Feb;119(2):155-62

[148] Ad-hoc working group of ERBP, Fliser D, Laville M et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guidelines on acute kidney injury: part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2012 Dec;27(12):4263-72 (full text)

[149] Palevsky PM, Liu KD, Brophy PD et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2013 May;61(5):649-72

[150] James M, Bouchard J, Ho J et al. Canadian Society of Nephrology commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2013 May;61(5):673-85

[151] National Clinical Guideline Centre (UK) 2013 Aug;

- [152] Stacul F, van der Molen AJ, Reimer P et al. Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *European radiology* 2011 Dec;21(12):2527-41
- [153] Chertow GM, Normand SL, McNeil BJ et al. "Renalism": inappropriately low rates of coronary angiography in elderly individuals with renal insufficiency. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 2004 Sep;15(9):2462-8 (full text)
- [154] Huynh T, Perron S, O'Loughlin J et al. Comparison of primary percutaneous coronary intervention and fibrinolytic therapy in ST-segment-elevation myocardial infarction: bayesian hierarchical meta-analyses of randomized controlled trials and observational studies. *Circulation* 2009 Jun 23;119(24):3101-9 (full text)
- [155] Hoenig MR, Aroney CN, Scott IA et al. Early invasive versus conservative strategies for unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction in the stent era. *The Cochrane database of systematic reviews* 2010 Mar 17;(3):CD004815
- [156] Cruz DN, Goh CY, Marenzi G et al. Renal replacement therapies for prevention of radiocontrast-induced nephropathy: a systematic review. *The American journal of medicine* 2012 Jan;125(1):66-78.e3
- [157] McDonald RJ, McDonald JS, Bida JP et al. Intravenous contrast material-induced nephropathy: causal or coincident phenomenon? *Radiology* 2013 Apr;267(1):106-18
- [158] McDonald JS, McDonald RJ, Comin J et al. Frequency of acute kidney injury following intravenous contrast medium administration: a systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2013 Apr;267(1):119-28
- [159] Narula A, Mehran R, Weisz G et al. Contrast-induced acute kidney injury after primary percutaneous coronary intervention: results from the HORIZONS-AMI substudy. *European heart journal* 2014 Jun 14;35(23):1533-40
- [160] Neyra JA, Shah S, Mooney R et al. Contrast-induced acute kidney injury following coronary angiography: a cohort study of hospitalized patients with or without chronic kidney disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2013 Jun;28(6):1463-71
- [161] McDonald RJ, McDonald JS, Carter RE et al. Intravenous contrast material exposure is not an independent risk factor for dialysis or mortality. *Radiology* 2014 Dec;273(3):714-25
- [162] Davenport MS, Khalatbari S, Dillman JR et al. Contrast material-induced nephrotoxicity and intravenous low-osmolality iodinated contrast material. *Radiology* 2013 Apr;267(1):94-105
- [163] Jarai R, Dangas G, Huber K et al. B-type natriuretic peptide and risk of contrast-induced acute kidney injury in acute ST-segment-elevation myocardial infarction: a substudy from the HORIZONS-AMI trial. *Circulation. Cardiovascular interventions* 2012 Dec;5(6):813-20 (full text)
- [164] Davenport MS, Khalatbari S, Cohan RH et al. Contrast medium-induced nephrotoxicity risk assessment in adult inpatients: a comparison of serum creatinine level- and estimated glomerular filtration rate-based screening methods. *Radiology* 2013 Oct;269(1):92-100
- [165] Tziakas D, Chalikias G, Stakos D et al. Validation of a new risk score to predict contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *The American journal of cardiology* 2014 May 1;113(9):1487-93
- [166] Newhouse JH, RoyChoudhury A Quantitating contrast medium-induced nephropathy: controlling the controls. *Radiology* 2013 Apr;267(1):4-8
- [167] Karlsberg RP, Dohad SY, Sheng R et al. Contrast medium-induced acute kidney injury: comparison of intravenous and intraarterial administration of iodinated contrast medium. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR* 2011 Aug;22(8):1159-65
- [168] de Almeida Mendes C, de Arruda Martins A, Passos Teivelis M et al. Carbon dioxide is a cost-effective contrast medium to guide revascularization of TASC A and TASC B femoropopliteal occlusive disease. *Annals of vascular surgery* 2014 Aug;28(6):1473-8
- [169] Shin DH, Choi DJ, Youn TJ et al. Comparison of contrast-induced nephrotoxicity of iodixanol and iopromide in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography. *The American journal of cardiology* 2011 Jul 15;108(2):189-94
- [170] Serafin Z, Karolkiewicz M, Gruszka M et al. High incidence of nephropathy in neurosurgical patients after intra-arterial administration of low-osmolar and iso-osmolar contrast media. *Acta radiologica (Stockholm, Sweden) : 1987* 2011 May 1;52(4):422-9
- [171] Dillman JR, al-Hawary M, Ellis JH et al. Comparative investigation of i.v. iohexol and iopamidol: effect on renal function in low-risk outpatients undergoing CT. *AJR. American journal of roentgenology* 2012 Feb;198(2):392-7
- [172] Chen Y, Hu S, Liu Y et al. Renal tolerability of iopromide and iodixanol in 562 renally impaired patients undergoing cardiac catheterisation: the DIRECT study. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 2012 Nov 22;8(7):830-8 (full text)
- [173] Bolognese L, Falsini G, Schwenke C et al. Impact of iso-osmolar versus low-osmolar contrast agents on contrast-induced nephropathy and tissue reperfusion in unselected patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention (from the Contrast Media and Nephrotoxicity Following Primary Angioplasty for Acute Myocardial Infarction [CONTRAST-AMI] Trial). *The American journal of cardiology* 2012 Jan 1;109(1):67-74
- [174] Maioli M, Toso A, Leoncini M et al. Effects of hydration in contrast-induced acute kidney injury after primary angioplasty: a randomized, controlled trial. *Circulation. Cardiovascular interventions* 2011 Oct 1;4(5):456-62 (full text)
- [175] Jang JS, Jin HY, Seo JS et al. Sodium bicarbonate therapy for the prevention of contrast-induced acute kidney injury – a systematic review and meta-analysis –. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 2012;76(9):2255-65 (full text)
- [176] Manari A, Magnavacchi P, Puggioni E et al. Acute kidney injury after primary angioplasty: effect of different hydration treatments. *Journal of cardiovascular medicine (Hagerstown, Md.)* 2014 Jan;15(1):60-7
- [177] Kooiman J, Sijpkens YW, de Vries JP et al. A randomized comparison of 1-h sodium bicarbonate hydration versus standard peri-procedural saline hydration in patients with chronic kidney disease undergoing intravenous contrast-enhanced computerized tomography. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2014 May;29(5):1029-36
- [178] Klima T, Christ A, Marana I et al. Sodium chloride vs. sodium bicarbonate for the prevention of contrast medium-induced

nephropathy: a randomized controlled trial. *European heart journal* 2012 Aug;33(16):2071-9 (full text)

[179] Briguori C, Visconti G, Focaccio A et al. Renal Insufficiency After Contrast Media Administration Trial II (REMEDIAL II): RenalGuard System in high-risk patients for contrast-induced acute kidney injury. *Circulation* 2011 Sep 13;124(11):1260-9 (full text)

[180] Marenzi G, Ferrari C, Marana I et al. Prevention of contrast nephropathy by furosemide with matched hydration: the MYTHOS (Induced Diuresis With Matched Hydration Compared to Standard Hydration for Contrast Induced Nephropathy Prevention) trial. *JACC. Cardiovascular interventions* 2012 Jan;5(1):90-7 (full text)

[181] Brar SS, Aharonian V, Mansukhani P et al. Haemodynamic-guided fluid administration for the prevention of contrast-induced acute kidney injury: the POSEIDON randomised controlled trial. *Lancet* 2014 May 24;383(9931):1814-23

[182] Krause I, Birk E, Davidovits M et al. Inferior vena cava diameter: a useful method for estimation of fluid status in children on haemodialysis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2001 Jun;16(6):1203-6 (full text)

[183] Michard F, Teboul JL Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest* 2002 Jun;121(6):2000-8

[184] Maioli M, Toso A, Leoncini M et al. Pre-procedural bioimpedance vectorial analysis of fluid status and prediction of contrast-induced acute kidney injury. *Journal of the American College of Cardiology* 2014 Apr 15;63(14):1387-94

[185] ACT Investigators Acetylcysteine for prevention of renal outcomes in patients undergoing coronary and peripheral vascular angiography: main results from the randomized Acetylcysteine for Contrast-induced nephropathy Trial (ACT). *Circulation* 2011 Sep 13;124(11):1250-9 (full text)

[186] Brueck M, Cengiz H, Hoeltgen R et al. Usefulness of N-acetylcysteine or ascorbic acid versus placebo to prevent contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing elective cardiac catheterization: a single-center, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of invasive cardiology* 2013 Jun;25(6):276-83 (full text)

[187] Quintavalle C, Fiore D, De Micco F et al. Impact of a high loading dose of atorvastatin on contrast-induced acute kidney injury. *Circulation* 2012 Dec 18;126(25):3008-16 (full text)

[188] Leoncini M, Toso A, Maioli M et al. Early high-dose rosuvastatin for contrast-induced nephropathy prevention in acute coronary syndrome: Results from the PRATO-ACS Study (Protective Effect of Rosuvastatin and Antiplatelet Therapy On contrast-induced acute kidney injury and myocardial damage in patients with Acute Coronary Syndrome). *Journal of the American College of Cardiology* 2014 Jan 7-14;63(1):71-9 (full text)

[189] Han Y, Zhu G, Han L et al. Short-term rosuvastatin therapy for prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients with diabetes and chronic kidney disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2014 Jan 7-14;63(1):62-70 (full text)

[190] Hoshi T, Sato A, Kakefuda Y et al. Preventive effect of statin pretreatment on contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing coronary angioplasty: propensity score analysis from a multicenter registry. *International journal of cardiology* 2014 Feb 1;171(2):243-9

[191] Tasanarong A, Vohakiat A, Hutayanon P et al. New strategy of α - and γ -tocopherol to prevent contrast-induced acute kidney injury in chronic kidney disease patients undergoing elective coronary procedures. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2013 Feb;28(2):337-44

[192] Guastoni C, Bellotti N, Poletti F et al. Continuous venovenous hemofiltration after coronary procedures for the prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients with severe chronic renal failure. *The American journal of cardiology* 2014 Feb 15;113(4):588-92

[193] Rey JR, Iglesias D, López De Sá E et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with haemofiltration in high-risk patients after percutaneous coronary intervention. *Acute cardiac care* 2011 Sep;13(3):164-9

[194] Katoh H, Nozue T, Kimura Y et al. Elevation of urinary liver-type fatty acid-binding protein as predicting factor for occurrence of contrast-induced acute kidney injury and its reduction by hemodiafiltration with blood suction from right atrium. *Heart and vessels* 2014 Mar;29(2):191-7

[195] Marenzi G, Lauri G, Assanelli E et al. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology* 2004 Nov 2;44(9):1780-5 (full text)