

La Radiologia Medica - Radiol Med 107: 88-97, 2004
Edizioni Minerva Medica - Torino

Somministrazione di mezzi di contrasto iodurati in pazienti con pre-esistente riduzione della funzionalità renale

Alberto SPINAZZI - Roberto POZZI MUCELLI*

La nefropatia indotta dal mezzo di contrasto (mdc) è una causa importante e nota di insufficienza renale acuta. La letteratura disponibile comprende numerosi studi clinici che riportano i dati relativi ai diversi mezzi di contrasto. Il presente articolo confronta i diversi mezzi di contrasto e ne valuta il rischio relativo di nefrotossicità di rilevanza clinica in pazienti con preesistente riduzione della funzionalità renale. Questi ultimi appaiono quelli più esposti al rischio di nefrotossicità con qualsiasi classe di agenti. In generale i dimeri non ionici risultano simili ai monomeri non ionici.

PAROLE CHIAVE: Mezzi di contrasto iodurati - Nefropatia da contrasto - Insufficienza renale.

Administration of iodinated contrast in patients with pre-existing renal failure: a review

Contrast-induced nephropathy (CIN) is an important and well-known cause of acute renal failure. The published literature contains numerous clinical trials describing the relative performance of various contrast agents. This review provides a comparison of different contrast agents and assesses the relative risk of clinical nephrotoxicity among them in patients with pre-existing renal insufficiency, which appear to be the patients at highest risk for CIN with all classes of these agents. Overall, the nonionic dimeric agents perform similarly to the nonionic monomeric agents in this regard.

KEY WORDS: Iodinated contrast media - Contrast-induced nephropathy - Renal failure.

Introduzione

La nefropatia da mezzo di contrasto viene definita come un deterioramento acuto della funzionalità renale a seguito della somministrazione intravascolare di mezzo di contrasto (mdc) in assenza di altre cause [1, 2]. La definizione più utilizzata negli studi clinici prevede un incremento del 25% della creatinemia e/o un aumento di almeno 0,5 mg/dL della creatinina sierica entro 48-72 ore dalla somministrazione del mezzo di contrasto. I livelli di creatinina sierica generalmente ritornano ai valori basali entro una settimana dall'esposizione al mdc; tuttavia la nefrotossicità da contrasto può condurre ad insufficienza renale permanente con conseguente necessità di dialisi. Di fatto, la nefropatia da mdc rappresenta una causa sempre più frequente di insufficienza renale in ambito ospedaliero [3, 4] e di aumento della mortalità indipendente da altri fattori di rischio [4]. I principali fattori di rischio per il danno nefrotossico sono rappresentati dall'insufficienza renale cronica, diabete mellito (specialmente se si accompagna a ridotta funzionalità renale), qualsiasi condizione associata ad una riduzione del volume effettivo circolante e dall'uso di dosi elevate di mezzo di contrasto [2, 5-7]. Naturalmente, altre possibili cause di insufficienza renale acuta, quali l'embolia di origine ateromatosa, la malattia ischemica, l'azotemia prerendale, la sepsi o l'esposizione ad altre sostanze nefrotossiche vanno sempre considerate nella diagnosi differenziale, particolarmente nei pazienti senza fattori di rischio noti.

La precedente compromissione renale appare essere il fattore di rischio più rilevante per la nefropatia da mdc. Prima della pubblicazione dello studio NEPHRIC [8], gli agenti

Introduction

Contrast-induced nephropathy (CIN) is defined as an acute decline in renal function following the administration of intravascular contrast media (CM) in the absence of other causes [1, 2]. Most study definitions include a 25% increase in serum creatinine and/or at least a 0.5 mg/dL increase in serum creatinine within 48-72 hours of contrast administration. Serum creatinine levels generally return to baseline levels within one week of CM exposure; however, CIN can lead to permanent renal failure and the requirement for ongoing dialysis. Actually, CIN represents an increasingly common cause of hospital-acquired renal failure [3,4] and increases mortality independent of other risk factors [4]. Major risk factors for CIN include chronic renal insufficiency, diabetes mellitus (especially when accompanied by renal insufficiency), any condition associated with decreased effective circulating volume, and use of large doses of contrast media [2, 5-7]. Of course, other causes of acute renal failure, such as atheromatous embolic disease, ischemia, prerenal azotemia, sepsis, or other nephrotoxins should always be considered, particularly if CIN is suspected in a patient without known risk factors.

Pre-existing renal compromise appears to be the greatest risk factor for CIN. Up to the publication of the NEPHRIC study [8], all the newer low-osmolar or iso-osmolar agents were believed to be the agents of choice in patients at higher than usual risk for the development of contrast nephropathy, and all the newer agents were believed to per-

Group Medical Affairs - Bracco Imaging SpA - Milano - *Unità Clinica Operativa di Radiologia - Università degli Studi - Trieste.

Pervenuto alla Redazione il 10.10.2003; accettato per la pubblicazione il 14.11.2003.

Indirizzo per la richiesta di estratti: Dott. A. Spinazzi - Group Medical Affairs - Bracco Imaging SpA - Via E. Folli, 50 - 20134 Milano MI - Tel. 02/21772395 - Fax 02/21772784.

non ionici isoosmolari o a bassa osmolarità di ultima generazione venivano considerati come prima scelta nei pazienti a più alto rischio di nefropatia da mdc e tutti gli agenti di questa classe erano considerati avere caratteristiche simili in quanto a tollerabilità renale in questa categoria di pazienti. Lo studio NEPHRIC ha tuttavia evidenziato che uno dei monomeri non ionici più largamente utilizzati, lo ioexolo, risulta significativamente più nefrotossico del dimero non ionico iodixanolo nei pazienti con preesistente insufficienza renale cronica sottoposti ad angiografia coronarica o aortofemorale [8]. Oltre allo studio NEPHRIC, altri studi clinici sono stati condotti in pazienti con creatininemia basale superiore a 1,5 mg/dL o clearance della creatinina inferiore o uguale a 50-60 mL/min.

Questo articolo ha l'obiettivo di presentare i dati disponibili con i più nuovi agenti non ionici nei pazienti con ridotta funzionalità renale e valutare se vi siano differenze tra loro in termini di danno nefrotossico in questa categoria di pazienti a rischio in seguito a somministrazione intra-arteriosa o endovenosa.

Nefropatia da mezzo di contrasto dopo somministrazione intra-arteriosa

Numerosi studi sono stati condotti in pazienti con insufficienza renale lieve o moderata (criteri di inclusione: livello di creatinina sierica stabilmente superiore a 1,5 mg/dL e/o clearance della creatinina inferiore o uguale a 50-60 mL/min; valore medio basale della creatininemia da 1,5 a 2 mg/dL e valore medio della clearance della creatinina inferiore o uguale 40-60 mL/min) sottoposti a procedure angiografiche diagnostiche o interventistiche. In tutti questi studi, come parametro principale veniva valutata l'insorgenza di nefrotossicità da contrasto definita come un aumento di almeno $\geq 0,5$ mg/dL della creatinina sierica oppure un incremento del 25% della creatininemia basale nelle 48-72 ore successive alla somministrazione del mdc. Per completezza saranno riportati anche altri parametri misurati nei diversi studi.

Studi con ioexolo

Rudnick *et al.* [6] hanno condotto uno studio randomizzato, in doppio cieco per confrontare l'incidenza di nefrotossicità di diatrizoate e ioexolo in 1196 pazienti sottoposti a cardioangiografia. I pazienti erano suddivisi in 4 gruppi in base alla presenza di insufficienza renale e diabete mellito: a) assenza sia di insufficienza renale che di diabete mellito; b) diabete mellito senza insufficienza renale; c) insufficienza renale senza diabete mellito; e d) presenza sia di insufficienza renale che di diabete mellito. La nefrotossicità da contrasto era definita come un aumento della creatinina sierica 1 mg/dL nelle 48-72 ore dalla somministrazione di mdc. La nefrotossicità si manifestava in maniera significativamente più frequente con il mezzo di contrasto ionico (42/592, 7,1% con diatrizoate, 19/591, 3,2% con ioexolo). In entrambi i gruppi la nefrotossicità era quasi esclusivamente limitata ai pazienti con insufficienza renale, associata o meno al diabete. Una analisi secondaria è stata eseguita utilizzando una definizione di nefrotossicità da contrasto meno restrittiva (aumento della creatininemia 0,5 mg/dL rispetto al valore

form in the same way in risk patients. The NEPHRIC study, however, has shown that the one of the most widely used nonionic monomers, iohexol, was significantly more nephrotoxic than the nonionic dimer iodixanol in patients with pre-existing chronic renal failure undergoing coronary or aortofemoral angiography [8]. Besides the NEPHRIC study, several other clinical studies have been conducted in patients with baseline serum creatinine >1.5 mg/dL or creatinine clearance $\leq 50-60$ mL/min.

This article is aimed at reviewing the existing data obtained with the newer iodinated agents in patients with pre-existing renal failure and at assessing whether they perform differently in patients at risk following their intra-arterial (IA) or intra-venous (IV) administration.

Contrast-induced nephropathy following intra-arterial administration

Several studies have been conducted in patients with mild to moderate renal failure (inclusion criteria: serum creatinine stably above 1.5 mg/dL, and/or creatinine clearance $\leq 50-60$ mL/min; mean baseline serum creatinine levels: 1.5-2.0 mg/dL; mean baseline creatinine 40-60 mL/min) undergoing diagnostic or interventional angiographic procedures. In all these studies, the outcome measure was development of CIN as defined by an increase in serum creatinine ≥ 0.5 mg/dL or $\geq 25\%$ from baseline values 48-72 hours after administration of CM. For the sake of completeness, other measures used in the different trials are also reported.

Studies with iohexol

Rudnick et al. conducted a double-blind, randomized study to compare the incidence of nephrotoxicity with diatrizoate and iohexol in 1196 patients undergoing cardiac angiography [6]. Patients were divided into four groups based on the presence of renal insufficiency and diabetes mellitus as follows: a) neither renal insufficiency nor diabetes mellitus, b) diabetes mellitus but no renal insufficiency, c) renal insufficiency but no diabetes mellitus, and d) renal insufficiency and diabetes mellitus present. CIN was defined as an increase in serum creatinine ≥ 1.0 mg/dL, 48 to 72 hours post-CM administration. CIN occurred significantly more frequently with the ionic agent (42/592, 7.1% with diatrizoate, 19/591, 3.2% with iohexol). In both treatment groups, nephrotoxicity was almost exclusively limited to patients with pre-existing renal insufficiency, with or without diabetes. A secondary analysis was performed using a more sensitive definition of CIN (an increase in serum creatinine ≥ 0.5 mg/dL from baseline within 48 to 72 hours after CM administration). As would be expected, the overall incidence of CIN increased in both treatment groups (21.1% with diatrizoate, 13.4% with iohexol), but the relative difference between diatrizoate and iohexol remained statistically significant. This secondary analysis also showed that nephrotoxicity was most evident in patients with renal insufficiency and diabetes mellitus (47.7% with diatrizoate, 33.3% with iohexol). Among the 61 patients with acute nephrotoxicity, 15 (6 iohexol, 9 diatrizoate) experienced unusu-

basale entro 48-72 ore dalla somministrazione del contrasto). Come si poteva prevedere la incidenza globale di nefrotossicità acuta aumentava in entrambi i gruppi (21,1% con diatrizoato, 13,4% con ioexolo), pur mantenendosi statisticamente significativa la differenza relativa tra diatrizoato e ioexolo. Questa analisi secondaria evidenziava inoltre che la nefrotossicità era più marcata nei pazienti con insufficienza renale e diabete mellito (47,7% con diatrizoato, 33,3% con ioexolo). Dei 61 pazienti con segni di nefrotossicità acuta, 15 (6 con ioexolo e 9 con diatrizoato) presentavano una forma particolarmente severa e 8 di questi (5 pazienti con ioexolo e 3 con diatrizoato) necessitavano di dialisi nella fase acuta. Tutti i 15 pazienti avevano una preesistente insufficienza renale con concomitante diabete mellito nel 73% dei casi.

Durham *et al.* [9] hanno eseguito uno studio in doppio cieco per valutare il possibile effetto di prevenzione della N-acetilcisteina in 81 pazienti con valori di creatinina sierica di almeno 1,7 mg/dL sottoposti ad angiografia. I pazienti erano randomizzati in due gruppi che ricevevano come trattamento profilattico per la nefrotossicità o solo la soluzione fisiologica per via endovenosa (gruppo di controllo) oppure la fisiologica più N-acetilcisteina sempre endovena. A tutti i pazienti veniva somministrato ioexolo e la nefropatia da contrasto veniva definita come un aumento della creatinina sierica di almeno 0,5 mg/dL a 48 ore dalla somministrazione. Alla fine dello studio 79 pazienti risultavano valutabili per l'analisi. I risultati mostravano che 24% dei pazienti manifestavano nefrotossicità da contrasto dopo ioexolo (26% nel gruppo di trattamento e 22% nel braccio di controllo). Nei soggetti diabetici i risultati erano addirittura peggiori, con nefrotossicità nel 42% dei pazienti del gruppo trattato con acetilcisteina e nel 28% dei controlli (fig. 1). Globalmente 5/79 (6,3%) dei pazienti presentava un aumento della creatinina sierica maggiore di 1,0 mg/dL, e due di questi manifestavano un aumento superiore a 2,0 mg/dL e necessitavano di dialisi (2,4% della popolazione in studio). La sperimentazione non aveva una potenza statistica sufficiente per permettere di trarre conclusioni definitive sul valore della acetilcisteina come pretrattamento, ma confermava una significativa nefrotossicità dello ioexolo nei pazienti con preesistente compromissione renale.

Studi con iodixanolo

Lo studio RAPPID [10] è stato effettuato con lo scopo di valutare l'efficacia dell'uso dell'acetilcisteina somministrata per via endovenosa ai fini di prevenire gli effetti nefrotossici dello iodixanolo nei pazienti con insufficienza renale lieve (livelli basali di creatinina sierica pari a $1,75 \pm 0,41$ mg/dL; livelli basali della clearance della creatinina pari a 44 ± 18 mL/min). I pazienti randomizzati al gruppo di controllo venivano idratati per via endovenosa per 12 ore prima della somministrazione di iodixanolo. L'incidenza di nefropatia da contrasto (aumento della creatinina sierica del 25% rispetto al basale) è stata riscontrata nel 21% dei pazienti che ricevevano lo iodixanolo e la sola idratazione. La premedicazione con acetilcisteina riduceva significativamente l'incidenza della nefropatia indotta dallo iodixanolo.

Boccalandro *et al.* [11] hanno pubblicato uno studio randomizzato, in doppio cieco condotto in 181 pazienti con lieve insufficienza renale cronica. Lo studio era mirato a con-

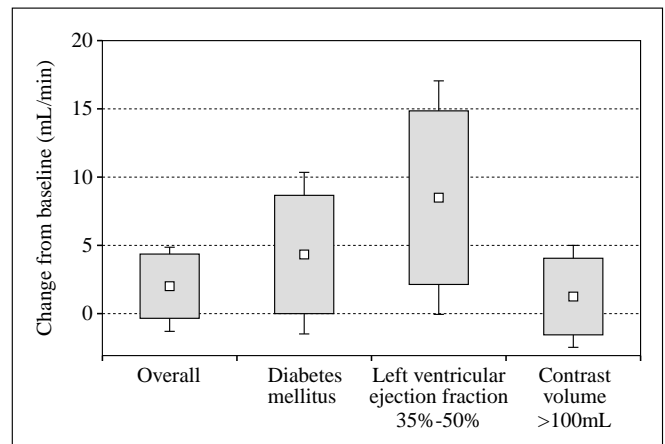


Fig. 1. — Variazione del valore della clearance della creatinina dal basale in seguito a somministrazione di iopamidolo in pazienti con insufficienza renale preesistente e fattori di rischio aggiuntivi per nefropatie da contrasto (modificato da Kay *et al.*, JAMA 289: 553-558, 2003).

Change in creatinine clearance from baseline following iopamidol in patients with pre-existing renal failure and additional risk factors for contrast nephropathy (modified from Kay et al., JAMA 289: 553-558, 2003).

ally severe nephrotoxicity and 8 of these patients (5 ioexol, 3 diatrizoate) ultimately required acute dialysis. All of these 15 patients had preexisting renal insufficiency and 73% had concomitant diabetes mellitus.

Durham *et al.* [9] conducted a double blind study aimed at assessing the possible preventive effect of N-acetylcysteine in 81 angiography patients with serum creatinine levels of at least 1.7 mg/dL. Patients were randomized into groups receiving prophylaxis for CIN with IV saline only (control group) vs. IV saline plus N-acetylcysteine. All patients received ioexol, and contrast nephropathy was defined as an increase in serum creatinine of at least 0.5 mg/dL at 48 hours. At the end of the study, 79 patients were available for analysis. Results showed that 24% of patients experienced contrast nephropathy after ioexol (26% in the treatment group, and 22% in the control arm). In diabetic subjects the results were even worse, with 42% of the acetylcysteine group and 28% of the control group experiencing CIN (fig. 1). In all, 5/79 (6.3%) patients experienced serum creatinine increases of greater than 1.0 mg/dL, and 2 patients experienced increases of over 2.0 mg/dL and required dialysis (2.4% of the patient population). The study was clearly underpowered to make definitive conclusions about the value of acetylcysteine premedication, but it confirmed a significant nephrotoxic effect after ioexol in patients with pre-existing renal compromise.

Studies with iodixanolo

The RAPPID study [10] was aimed at evaluating the efficacy of the use of IV acetylcysteine to prevent the nephrotoxic effects of iodixanolo in patients with moderate renal failure (baseline serum creatinine levels: 1.75 ± 0.41 mg/dL; baseline creatinine clearance 44 ± 18 mL/min). The patients in the RAPPID study who were not randomized to receive the antioxidant had IV hydration for 12 h before receiving iodixanolo. The incidence of contrast nephropathy

frontare la tollerabilità renale durante procedure cardio-angiografiche interventistiche effettuate con iodixanolo con o senza pretrattamento con acetilcisteina per via orale. Tutti i pazienti venivano idratati per 12 ore prima del trattamento. Il livello basale della creatinina sierica nel gruppo di controllo era di 1,9 mg/dL; mentre la clearance era di 50 ± 29 mL/min. L'incremento medio della creatinina sierica dopo la somministrazione di iodixanolo e idratazione era pari a $0,19 \pm 0,4$. L'incidenza della nefropatia da contrasto (incremento $>0,5$ mg/dL 48 ore dopo la somministrazione) era del 12%.

Recentemente Stone *et al.* [12] hanno condotto uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, su 315 pazienti con insufficienza renale moderata o grave. In questo studio si valutava l'efficacia di fenoldopam mesilato, un agonista specifico del recettore dopamina-1, nella prevenzione della nefropatia da contrasto conseguente a procedure cardiache invasive. Iodixanolo veniva somministrato nel 10% dei pazienti. L'incidenza di nefrotossicità (definita come un aumento della creatininemia di $\geq 0,5$ mg/dL) risultava pari a 33,3% nei pazienti a cui era stato somministrato iodixanolo rispetto al 25,3% nei pazienti che avevano ricevuto un altro mezzo di contrasto non ionico.

Confronti tra ioexolo e iodixanolo

In uno studio randomizzato condotto da Chalmers e Jackson [13] veniva confrontata la tollerabilità renale di iodixanolo e ioexolo in 102 pazienti con ridotta funzionalità renale, definita come creatininemia basale >150 $\mu\text{mol/L}$ (1,7 mg/dL). Tutti i pazienti erano sottoposti ad angiografia renale e/o periferica. Le caratteristiche basali dei due gruppi erano simili. Un numero di pazienti significativamente maggiore nel gruppo cui era stato somministrato ioexolo presentava un aumento della creatininemia superiore al 10% (un valore di riferimento per la tossicità renale da contrasto mai utilizzato né prima né dopo quello studio), mentre i due gruppi non differivano per aumenti di creatinina del 25% o maggiori. L'incremento della creatinina sierica osservato era correlato in entrambi i gruppi con il volume di mezzo di contrasto somministrato, mentre non vi era correlazione tra l'aumento della creatininemia dopo iniezione di mdc e il valore di creatinina basale. Sulla base di questi risultati la differenza tra i mdc era esigua e di dubbia rilevanza clinica.

Lo studio NEPHRIC [8], ha invece evidenziato che ioexolo era significativamente più nefrotossico di iodixanolo nei pazienti con insufficienza renale cronica pregressa (livelli di creatinina sierica tra 1,5 e 3,5 mg/dL o clearance della creatinina calcolata 60 mL/min) sottoposti ad angiografia coronarica o aortofemorale. Tutti i pazienti erano adeguatamente idratati (il protocollo di idratazione suggerito prevedeva: 500 mL di acqua per via orale e 500 mL di fisiologica per via endovenosa prima della procedura, seguita da un litro di soluzione fisiologica o altri fluidi per via endovenosa dall'inizio della procedura). I due gruppi in studio erano comparabili al basale, tuttavia il livello medio di creatinina sierica era più basso nel gruppo dello iodixanolo ($1,49 \pm 0,53$ mg/dL nel gruppo iodixanolo rispetto a $1,60 \pm 0,52$ mg/dL nel gruppo ioexolo), il valore medio di clearance della creatinina era più elevato nel gruppo iodixanolo ($50,1 \pm 12,8$ mL/min per iodixanolo rispetto a $47,3 \pm 16,6$ mL/min nel gruppo ioexolo), e, ancora più rilevante, nel gruppo ioexolo

(*increases in serum creatinine by 25%*) was 21% following iodixanol and hydration, without premedication with acetylcysteine. The premedication with acetylcysteine significantly reduced the incidence of CIN induced by iodixanol.

Boccalandro *et al.* [11] published a randomized, double-blind trial, aimed at comparing the renal tolerability of iodixanol-enhanced interventional cardiac angiographic procedures with or without pretreatment with oral acetylcysteine in 181 patients with moderate chronic renal insufficiency. All patients were hydrated for 12 h prior to the procedure. Baseline serum creatinine in the study group receiving iodixanol and no premedication was 1.9 mg/dL. Baseline creatinine clearance was 50 ± 29 mL/min. The mean increase in serum creatinine following iodixanol and hydration was 0.19 ± 0.4 . The incidence of contrast nephropathy (increase >0.5 mg/dL at 48 h post-contrast) was 12%.

Recently, Stone *et al.* [13] conducted a randomized, double-blind, placebo-controlled study in 315 patients with moderate to severe renal failure to examine the efficacy of fenoldopam mesylate, a specific agonist of the dopamine-1 receptor, in preventing contrast nephropathy after invasive cardiovascular procedures. Iodixanol was used in 10% of patients in that trial. CIN (serum creatinine increase of ≥ 0.5 mg/dL) occurred in 33.3% of patients who received iodixanol, compared to 25.3% of those who received other contrast agents.

Comparisons of iohexol with iodixanol

A randomized study by Chalmers and Jackson [13] compared the renal tolerance of iodixanol and iohexol in 102 patients with renal impairment, which was defined as baseline serum creatinine levels of >150 $\mu\text{mol/L}$ (1.7 mg/dL). All patients underwent renal and/or peripheral angiography. Baseline characteristics were similar in both groups. Significantly more patients in the iohexol group experienced an increase in serum creatinine by 10% (a measure of CIN never used before, and never used after that study), while the two groups did not significantly differ for serum creatinine increases by 25% or higher. The observed increases in serum creatinine were correlated with the volume of CM injected in both groups, while there was no relationship between the increase in serum creatinine after CM injection and its baseline level in either group. According to these data, the differences between the two CM were small, and of doubtful clinical significance.

The NEPHRIC study [8], however, showed that iohexol was significantly more nephrotoxic than iodixanol in patients with pre-existing chronic renal failure (serum creatinine concentration between 1.5 and 3.5 mg/dL or serum calculated creatinine clearance ≤ 60 mL/min) undergoing coronary or aortofemoral angiography. All patients were adequately hydrated (suggested hydration protocol: 500 mL of water orally and 500 mL of IV saline prior to the procedure, and 1 L IV saline or other fluids from the start of the procedure). The two study groups were comparable at baseline, though the mean serum creatinine levels were lower in the iodixanol group (1.49 ± 0.53 mg/dL

lo la durata del diabete era significativamente più lunga (18 anni per ioexolo verso 12 anni per iodixanolo). Quest'ultima differenza risulta di particolare rilevanza, in quanto vi sono dati che depongono per un'alterata funzionalità endoteliale nei pazienti con diabete (e anche in quelli con ridotta tolleranza al glucosio). Questa alterazione della funzionalità endoteliale si manifesta come una ridotta capacità di vasodilatazione in risposta ad un numero di stimoli. Tale difetto può contribuire all'ischemia della midollare renale che sembra il fattore determinante della nefrotossicità da contrasto, e una durata della malattia diabetica più prolungata potrebbe essere associata ad una più marcata anormalità dell'endotelio. I risultati dello studio NEPHRIC mostravano che ioexolo causava un aumento massimo della concentrazione di creatinina significativamente più elevato, un'incidenza significativamente più alta di nefrotossicità da contrasto (26% dei pazienti con valore di picco della creatinina sierica $\geq 0,5$ mg/dL, 15% dei pazienti con valore di picco $\geq 1,0$ mg/dL). Ancora più rilevante, sei pazienti (9%) presentavano insufficienza renale acuta correlata alla somministrazione di ioexolo. In tre di questi l'insufficienza si risolveva senza sequele, mentre gli altri due morivano e uno presentava insufficienza renale persistente. Iodixanolo induceva un aumento medio della creatinina sierica di 0,13 mg/dL. Un valore di picco della creatinina $>0,5$ mg/dL si rilevava nel 3% dei pazienti. In nessun paziente si aveva un aumento $>1,0$ mg/dL.

Una recente pubblicazione del Royal London Hospital [14] ha valutato i casi di nefropatia da mezzo di contrasto su una casistica di 267 pazienti. Di questi, il 46% presentava ridotta funzionalità renale. In questo studio sono stati usati due mezzi di contrasto: ioexolo e iodixanolo. La nefropatia da mezzo di contrasto si è manifestata in seguito a 15 procedure. Nove pazienti sono deceduti e in sei la funzionalità renale è ritornata ai valori di partenza. Tre dei pazienti sono morti proprio in seguito a nefropatia da mezzo di contrasto, uno in seguito all'iniezione di ioexolo e altri due in seguito alla somministrazione di iodixanolo.

Studi con altri monomeri nonionici

All'inizio degli anni '90, Taliercio *et al.* [15] hanno completato uno studio per confrontare la nefrotossicità di diatrizoato e iopamidolo. In questo studio randomizzato e in doppio cieco, sono stati reclutati 307 pazienti con compromissione renale che dovevano sottoporsi a cardioangiografia. L'insufficienza renale era definita come un valore di creatinina sierica di $\geq 1,5$ mg/dL al basale; i valori medi della creatinina sierica basale erano 2,02 mg/dL per l'intera popolazione. Al controllo 24 ore dopo la somministrazione, i livelli di creatinina sierica si erano alzati significativamente nel gruppo di pazienti trattati con diatrizoato in confronto al gruppo dei pazienti trattati con iopamidolo ($p < 0,001$). L'incremento medio massimo della creatinina sierica era significativamente maggiore nel gruppo del diatrizoato in confronto a quello dello iopamidolo. L'incremento massimo era $>0,5$ mg/dL nel 8% dei pazienti trattati con iopamidolo in confronto al 19% di quelli trattati con diatrizoato. Un'analisi multivariata che includeva l'effetto del mdc, la presenza di diabete mellito insulino-dipendente e la presenza di grave insufficienza renale (valori basali di creatinina sierica >3 mg/dL) ha rilevato che un maggiore valore di picco della creatinina sierica era

in the iodixanol group vs 1.60 ± 0.52 mg/dL in the iohexol group), the mean baseline creatinine clearance was higher in the iodixanol group (50.1 ± 12.8 mL/min in the iodixanol group vs 47.3 ± 16.6 mL/min in the Iohexol group), and, more importantly, the iohexol group had a significantly longer history of diabetes (18 years vs 12 years). This latter difference may be important, as there are data supporting a general defect in endothelial function in patients with diabetes (and impaired glucose tolerance for that matter). Such endothelial function is manifest by reduced vasodilatory ability under a number of stimuli. Such a defect may contribute to the medullary ischemia thought to be central to CIN, and longer duration of diabetes may be associated with greater endothelial dysfunction. The results of the NEPHRIC study showed iohexol caused a significantly higher peak increase in serum creatinine concentration, a significantly higher incidence of CIN (26% of patients with a peak increase in serum creatinine ≥ 0.5 mg/dL, 15% of patients with a peak increase ≥ 1.0 mg/dL). More importantly, six patients (9%) had acute renal failure related to the use of iohexol. Three of those patients recovered, two died, one had persistent renal failure. Iodixanol induced a mean increase in serum creatinine of 0.13 mg/dL. Peak increases >0.5 mg/dL were observed in 3% of patients. There were no patients with a peak increase >1.0 mg/dL.

A recent publication from the Royal London Hospital [14] reported cases of contrast nephropathy in a total of 267 patients. Of these, 46% had pre-existing renal impairment. Two contrast agents were used: iohexol and iodixanol. Contrast nephropathy occurred after 15 procedures. Nine patients died, and 6 recovered. Three deaths occurred directly as a result of contrast nephropathy. One fatality occurred following the injection of iohexol, two fatalities occurred following injection of iodixanol for angiography.

Studies with other nonionic monomers

*In the early 90's, Taliercio *et al.* [15] compared the nephrotoxicity of diatrizoate and iopamidol. In this randomized, double-blind clinical trial, 307 patients with renal impairment undergoing cardiac angiography were enrolled. Renal impairment was defined as serum creatinine 1.5 mg/dL at recruitment; the mean baseline serum creatinine for the entire population was 2.02 mg/dL. At the 24-hour evaluation, mean serum creatinine levels were significantly increased in the diatrizoate group compared with the iopamidol group ($p < 0.001$). The mean maximal rise in serum creatinine was significantly higher in the diatrizoate group compared with the iopamidol group. The maximal rise was >0.5 mg/dL in 8% of iopamidol patients versus 19% of diatrizoate patients. A multivariate analysis of the effects of contrast agent, diabetes mellitus requiring insulin, and the presence of severe renal insufficiency (i.e., baseline serum creatinine >3 mg/dL) revealed that a greater maximal change in serum creatinine was independently related to the use of diatrizoate, the presence of diabetes mellitus requiring insulin, and the presence of severe renal insufficiency. These results indicate that iopamidol was less nephrotoxic than diatrizoate in patients with renal insufficiency.*

*Huber *et al.* [16] investigated whether the adenosine*

correlato come variabili indipendenti all'uso di diatrizoato, alla presenza di diabete mellito insulino-dipendente e alla presenza di insufficienza renale grave. Questi risultati dimostrano che iopamidolo è meno nefrotossico del diatrizoato in pazienti con insufficienza renale.

Huber *et al.* [16] hanno valutato se la terapia con teofillina, antagonista dell'adenosina, potesse prevenire o ridurre la nefrotossicità da contrasto nei pazienti con insufficienza renale cronica (livelli basali di creatinina sierica di $2,07 \pm 0,94$ mg/dL). Un gruppo di 50 pazienti ricevevano iomeprolo e placebo, altri 50 ricevevano 200 mg di teofillina endovenosa 30 minuti prima dell'angiografia con iomeprolo. Il mezzo di contrasto veniva impiegato a dosi elevate nel corso delle procedure diagnostiche o interventistiche (le dosi erano sempre >150 mL: 250-349 mL in 15 pazienti; >350 mL in 10 pazienti; valore medio \pm DS: $216,6 \pm 95,0$ mL nel gruppo iomeprolo-placebo; $196,5 \pm 84,1$ mL nel gruppo iomeprolo-teofillina). La maggioranza dei pazienti (86% nel gruppo iomeprolo-placebo, 88% nel gruppo iomeprolo-teofillina) riceveva una terapia concomitante con farmaci nefrotossici (aminoglicosidi, vancomicina, farmaci antinfiammatori non steroidei, amphotericina B, e/o chemioterapici). Numerosi pazienti inoltre soffrivano di diabete mellito (40% nel gruppo iomeprolo-placebo, 28% nel gruppo iomeprolo-teofillina). L'incidenza globale di nefrotossicità da contrasto (aumento della creatinina sierica $\geq 0,5$ mg/dL) era del 10% (16% nel gruppo placebo, 4% nel gruppo teofillina). L'incidenza di nefrotossicità nel sottogruppo di pazienti con compromissione renale e diabete era del 10% nel gruppo iomeprolo-placebo. Nessuno dei pazienti in studio ha manifestato insufficienza renale acuta.

Il giorno precedente la pubblicazione dello studio NEPHRIC, Kay *et al.* [17] hanno pubblicato un articolo su uno studio randomizzato, in doppio cieco in 200 pazienti con insufficienza renale moderata, mirato a confrontare la tollerabilità renale durante procedure cardioangiografiche diagnostiche o interventistiche eseguite con iopamidolo con o senza il pretrattamento con acetilcisteina per via orale. I pazienti venivano idratati per via endovenosa per 12 ore prima di ricevere iopamidolo e per 6 ore dopo la sua somministrazione. I livelli medi basali della creatinina sierica risultavano essere $1,36$ mg/dL nei 98 pazienti trattati solamente con iopamidolo, mentre la clearance della creatinina sierica era $45,0$ ($12,7-59,8$) mL/min nel medesimo gruppo. Nessun paziente presentava segni di insufficienza renale in seguito alla somministrazione di iopamidolo. Senza premedicazione, i livelli di creatinina sierica mostravano un decremento nelle 24 ore successive all'angiografia cardiaca effettuata con iopamidolo, e un lieve aumento (incremento medio: $0,02$ mg/dL) a 2 e 7 giorni dopo la somministrazione del mezzo di contrasto. Per quanto riguarda la clearance della creatinina, un aumento era osservato anche nel gruppo di pazienti che avevano ricevuto solo iopamidolo senza premedicazione. Questo aumento era osservato sia considerando il gruppo complessivamente, sia nel sottogruppo con insufficienza renale cronica e diabete e in quello con ridotta (30-50%) frazione d'eiezione ventricolare sinistra (fig. 1). Questo dimostra che non vi era alcun peggioramento della funzionalità renale dei pazienti coinvolti in questo studio e semmai era minimo o del tutto trascurabile, anche in presenza di ben noti fattori di rischio per nefropatie da mezzo di contrasto.

L'incidenza di nefropatie da contrasto (aumento della creatinina sierica del 25%), era del 12% senza premedicazione

antagonist theophylline could prevent or reduce CIN in patients with chronic renal insufficiency (serum creatinine level at baseline: 2.07 ± 0.94 mg/dL). Fifty patients received iomeprol and placebo, and 50 patients were randomized to receive 200 mg theophylline IV 30 minutes before angiography with iomeprol. High doses of contrast were used for diagnostic or interventional procedures (always >150 mL; 250-349 mL in 15 patients; >350 mL in 10 patients; mean \pm SD: 216.6 ± 95.0 mL in the iomeprol-placebo group, 196.5 ± 84.1 mL in the iomeprol-theophylline group). The vast majority of patients (86% in the iomeprol-placebo group, 88% in the iomeprol-theophylline group) received concomitant nephrotoxic medication (aminoglycoside, vancomycin, non-steroidal anti-inflammatory drugs, amphotericin B, and/or nephrotoxic chemotherapy). Several patients also suffered from diabetes mellitus (40% in the iomeprol-placebo group, 28% in the iomeprol-theophylline group) The overall incidence of CIN (serum creatinine increase ≥ 0.5 mg/dL) was 10% (16% in the placebo group, 4% in the theophylline group). The incidence of CIN in the subset of patients with renal failure and diabetes was 10% in the iomeprol-placebo group. None of the patients developed acute renal failure.

*One day before the publication of the NEPHRIC study, Kay *et al.* [17] published a randomized, double-blind trial, aimed at comparing the renal tolerability of iopamidol-enhanced diagnostic or interventional cardiac angiographic procedures with or without pretreatment with oral acetylcysteine in 200 patients with moderate chronic renal insufficiency. Patients had IV hydration for 12 h before receiving iopamidol and for 6 h after. Mean baseline serum creatinine levels were 1.36 mg/dL in the 98 patients treated with iopamidol alone. Mean baseline creatinine clearance was 45.0 ($12.7-59.8$) mL/min in the group receiving iopamidol alone. No patients developed renal failure following iopamidol. Without any premedication, serum creatinine levels showed a decrease 24 hours after the iopamidol-enhanced cardiac angiography procedure, and very modest increases (mean increase: 0.02 mg/dL) at days 2 and 7 post-contrast. An increase in creatinine clearance was even observed in patients receiving iopamidol and no premedication, overall, as well as in patients with chronic renal failure and diabetes, and in patients with reduced (30-50%) left ventricular ejection fraction, as you can see in figure 1. This means that, if any, the deterioration of the renal function of the study patients was minimal or negligible, even in the presence of well known risk factors for contrast nephropathy.*

The incidence of contrast nephropathy (increase in serum creatinine by 25%) was 12% without premedication with acetylcysteine and 4% following premedication with the antioxidant.

*In conclusion, several studies have been conducted to assess the effects of low- and iso-osmolar iodinated contrast agents following their intra-arterial administration to patients with pre-existing mild to moderate renal failure. Overall, the highest incidence of CIN was observed with iohexol, especially in diabetic patients with renal compromise (26% in NEPHRIC, 33.3% in Rudnick *et al.*, 42% in Durham *et al.*; fig. 2).*

It is also interesting to note that the incidence of contrast nephropathy in patients receiving iodixanol and no

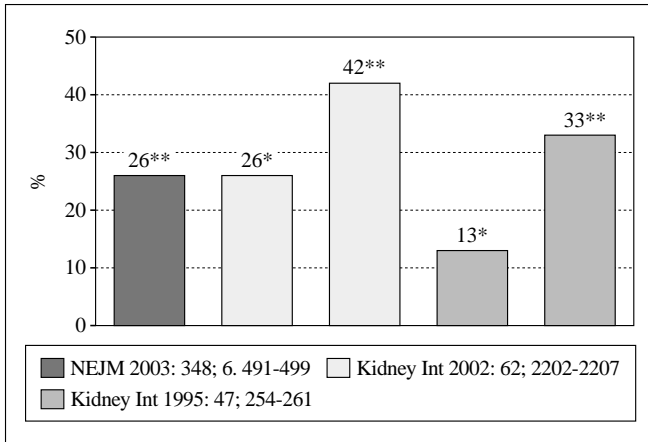


Fig. 2. — Incidenza di nefropatia da mezzo di contrasto in seguito a somministrazione intra-arteriosa di ioesolo in pazienti con insufficienza renale pregressa di lieve o moderata entità, sottoposti ad indagine angiografica (*pazienti non diabetici con insufficienza renale; **pazienti con insufficienza renale e diabete mellito).
*Incidence of contrast nephropathy following intra-arterial administration of iohexol in patients with pre-existing mild-to-moderate renal failure undergoing angiographic procedures (*non-diabetic patients with renal failure; **patients with renal failure and diabetes mellitus).*

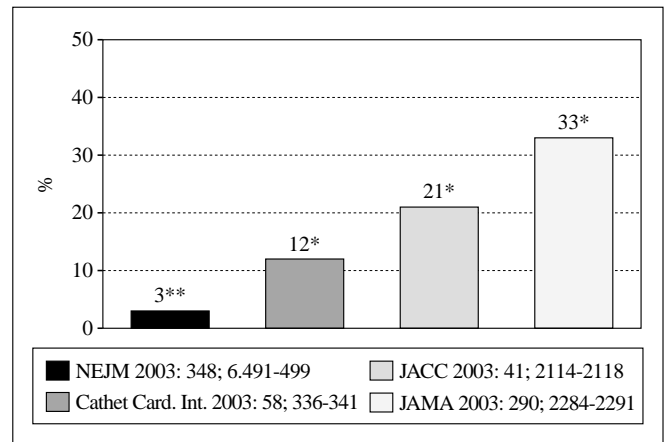


Fig. 3. — Incidenza di nefropatia da contrasto in seguito a somministrazione intra-arteriosa di iodixanolo in pazienti con insufficienza renale pregressa di lieve o moderata entità, sottoposti ad indagine angiografica (*pazienti non diabetici con insufficienza renale; **pazienti con insufficienza renale e diabete mellito).
*Incidence of contrast nephropathy following intra-arterial administration of iodixanol in patients with pre-existing mild-to-moderate renal failure undergoing angiographic procedures (*non-diabetic patients with renal failure; **patients with renal failure and diabetes mellitus).*

con acetilcisteina e del 4% in seguito a premedicazione con l'antiossidante.

In conclusione, numerosi studi sono stati condotti per valutare l'effetto dei mezzi di contrasto isoosmolari o a bassa osmolarità in seguito a somministrazione intra-arteriosa in pazienti con preesistente insufficienza renale di grado lieve o moderato. Complessivamente, la più alta incidenza di nefrotossicità da mdc si è osservata con ioesolo, in particolare modo nei pazienti diabetici con funzionalità renale compromessa (26% nello studio NEPHRIC, 33,3% in Rudnick *et al.*, 42% in Durham *et al.*; fig. 2).

È degno di nota il fatto che l'incidenza della nefropatia da contrasto nei pazienti che ricevevano iodixanolo senza alcuna premedicazione risultava marcatamente più ridotta nello studio NEPHRIC rispetto ad altri studi riportati in letteratura (3% in confronto al 21% riportato nello studio RAPPID, al 12% di Boccalandro e al 33% di Stone), nonostante la popolazione studiata nelle quattro sperimentazioni con iodixanolo fosse molto simile e tutti i pazienti ricevessero una terapia di idratazione massiva (fig. 3).

Gli studi eseguiti con altri monomeri nonionici hanno evidenziato un'incidenza di nefrotossicità da contrasto più ridotta rispetto alle incidenze riportate per ioesolo in popolazioni con caratteristiche simili: nei due studi con iopamidolo l'incidenza era del 8% nello studio di Taliercio e collaboratori e del 12% in quello di Kay e collaboratori. Anche in uno studio con iomeprolo è stata osservata un'incidenza più bassa (16%) in particolare nei pazienti con diabete (10%) e nonostante l'impiego di dosi di mezzo di contrasto elevate e la somministrazione concomitante di farmaci nefrotossici (fig. 4). In generale i dimeri non ionici risultano comportarsi in modo simile ai monomeri non ionici nei pazienti a rischio di nefrotossicità.

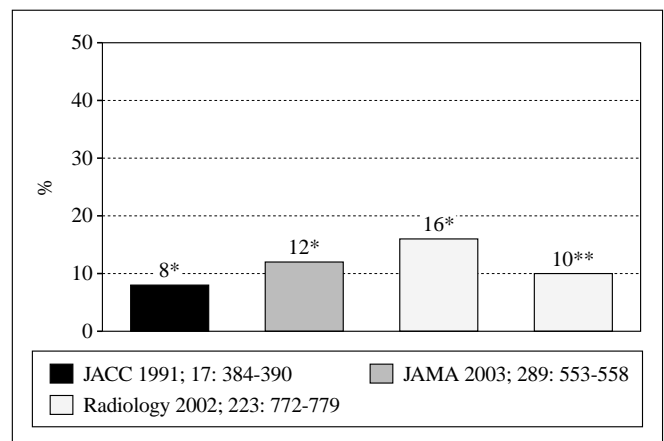


Fig. 4. — Incidenza delle nefropatie da contrasto dopo somministrazione di iopamidolo e iomeprolo in pazienti con insufficienza renale pregressa di lieve o moderata entità, sottoposti ad indagine angiografica (*pazienti non diabetici con insufficienza renale; **pazienti con insufficienza renale e diabete mellito).
*Incidence of contrast nephropathy following intra-arterial administration of iopamidol and iomeprol in patients with pre-existing mild-to-moderate renal failure undergoing angiographic procedures (*non-diabetic patients with renal failure; **patients with renal failure and diabetes mellitus).*

premedication was markedly lower in the NEPHRIC study (3%, vs 21% in the RAPPID study, 12% in Boccalandro *et al.* and 33% in Stone *et al.*), even though the patient populations in the four studies with iodixanol were all very similar, and all patients in the three trials were massively hydrated (fig. 3).

Studies conducted with other nonionic monomers showed a lower incidence of CIN compared to those reported for iohexol in similar patient populations. For exam-

Nefropatia indotta da mezzo di contrasto dopo somministrazione endovenosa

Relativamente pochi studi sono stati effettuati per valutare la tollerabilità renale dei mezzi di contrasto iodati dopo somministrazione endovenosa. Due studi in seguito riportati erano volti a confrontare due diversi monomeri non ionici con il dimero iodixanolo.

Il primo è uno studio di confronto in doppio cieco degli effetti sulla funzionalità renale dello iodixanolo e della iopromide condotto da Carraro *et al.* [18]. Pazienti con valori di creatinina sierica compresi tra 135 e 265 $\mu\text{mol/L}$ (1,5 e 3 mg/dL) sono stati sottoposti a urografia e randomizzati alla somministrazione endovenosa di uno dei due mezzi di contrasto. La funzionalità renale era valutata prima della somministrazione, 1, 6, 24, 48 ore e 7 giorni dopo l'urografia. I parametri valutati erano la creatinina sierica, gli enzimi urinari tubulari (alanilaminopeptidasi e N-acetil- β -glucosaminidasi), α -1-microglobulina e albumina. Le caratteristiche basali dei 2 gruppi erano simili. I livelli di creatinina sierica diminuivano durante il periodo di osservazione in entrambi i gruppi di trattamento, ma nessuna differenza statistica era rilevata fra i 2 gruppi. Un paziente non diabetico nel gruppo dello iodixanolo presentava nefropatia indotta da mezzo di contrasto (creatinina sierica aumentata da 223 a 477 $\mu\text{mol/L}$ (2,5 a 5,4 mg/dL) nelle 24 ore dopo la somministrazione, con ritorno al basale al controllo delle 48 ore. Complessivamente, né la alanilaminopeptidasi né la N-acetil- β -glucosaminidasi variavano in modo significativo nei due gruppi di trattamento, anche se un paziente nel gruppo dello iodixanolo presentava un innalzamento della N-acetil- β -glucosaminidasi di quasi 700 mU/mg di creatinina urinaria rispetto al valore basale nelle 24 ore. I livelli di α -1-microglobulina e albumina, la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca non subivano alterazioni durante il periodo di osservazione.

In un altro studio più recente [19] lo iodixanolo era confrontato con iobitridolo in 50 pazienti sottoposti a tomografia computerizzata corporea o della testa. Entrambi i gruppi ricevevano volumi simili di mezzo di contrasto (113,3 mL di iobitridolo, 112,7 mL di iodixanolo), e avevano valori basali simili di creatinina sierica (242,0 $\mu\text{mol/L}$, cioè 2,7 mg/dL , nel gruppo di iobitridolo, 229,7 $\mu\text{mol/L}$, cioè 2,6 mg/dL nel gruppo di iodixanolo) e di clearance della creatinina (28,7 mL/min rispetto a 27,5 mL/min). Nessuna differenza era osservata fra i due mezzi di contrasto. L'incidenza dell'aumento della creatinina sierica ($\geq 44 \mu\text{mol/L}$ cioè 0,5 mg/dL) era del 17% con entrambi i mezzi di contrasto, mentre una diminuzione della clearance della creatinina ($\geq 25\%$) era osservata nel 12,5% dei pazienti, con entrambi i mezzi di contrasto.

In entrambi gli studi la tollerabilità renale del dimero nonionico era perfettamente sovrapponibile a quella dei monomeri nonionici.

Uno studio pubblicato di recente [20], sponsorizzato parzialmente dal National Cancer Institute, ha valutato la tollerabilità renale di iopamidolo in pazienti pediatrici (età media: 8,1 anni) che venivano sottoposti a tomografia computerizzata (TC) dopo trapianto del midollo. Questi pazienti ricevevano molti farmaci immunosoppressivi e antibiotici particolarmente nefrotossici (ciclosporina A, metotrexate, citarabina, aminoglicosidi, amfotericina B, aciclovir, ecc.).

ple in two studies with iopamidol an incidence of 8% in Taliercio et al., 12% in Kay et al. were reported for this agent. Also, a lower incidence of CIN was observed in the study with iomeprol (16%), especially in diabetic patients (10%), despite high volumes of contrast were used and the concomitant administration of nephrotoxic drugs (fig. 4). Overall, the nonionic dimeric agents performed similarly to these nonionic monomeric agents in those risk patients.

Contrast-induced nephropathy following IV administration

There are fewer studies aimed at assessing the renal safety of iodinated agents following their IV administration. Two studies were aimed at comparing two different nonionic monomers with iodixanol.

The first double-blind comparison of the effects of iodixanol and iopromide on renal function in 64 patients with mild to moderate renal insufficiency was conducted by Carraro et al. [18]. Patients with serum creatinine values between 1.5 and 3 mg/dL underwent IV urography with one of the two randomly assigned CM. Renal function was assessed before and 1, 6, 24 and 48 hours, and 7 days after urography. Parameters included serum creatinine, as well as urinary tubular enzymes (alanilaminopeptidase and N-acetyl- β -glucosaminidase), α -1-microglobulin and albumin. Baseline characteristics between the two groups were similar. Serum creatinine levels decreased during the observation period in both groups, but no statistical difference between treatments was noted. One non-diabetic patient in the iodixanol group developed CIN (serum creatinine increasing from 2.5 to 5.4 mg/dL in 24 hours, returning to baseline by the 48-hour evaluation). Overall, neither alanilaminopeptidase and N-acetyl- β -glucosaminidase changed significantly in either treatment group, although one patient in the iodixanol group had an increase in N-acetyl- β -glucosaminidase of almost 700 mU/mg urinary creatinine from baseline to 24 hours. Levels of α -1-microglobulin and albumin did not change during the observation period, nor did blood pressure or heart rate.

A more recent study [19], has been conducted to compare iodixanol to iobitridol in 50 patients undergoing cranial or body computed tomography (CT) procedures. Both groups received similar volumes of contrast (113.3 mL of iobitridol, 112.7 mL of iodixanol), and had similar baseline values of serum creatinine (242.0 $\mu\text{mol/L}$, i.e. 2.7 mg/dL in the iobitridol group; 229.7 $\mu\text{mol/L}$, i.e. 2.6 mg/dL in the iodixanol group) and creatinine clearance (28.7 mL/min vs 27.5 mL/min). No differences were observed between the two agents. The incidence of increases of serum creatinine $\geq 44 \mu\text{mol/L}$, i.e. 0.5 mg/dL was 17% with both agents, while a decrease of creatinine clearance $\geq 25\%$ was observed in 12.5% of the patients with both agents.

In both studies, the renal safety of the nonionic dimeric agent was completely superimposable to that of the nonionic monomeric agents.

A recently published study [20], which was partially sponsored by the National Cancer Institute, was aimed at evaluating the renal tolerability of iopamidol in pediatric patients (median age: 8.1 yrs) undergoing CT following bone mar-

La TC è l'esame d'elezione per l'evidenziazione di foci d'infezione e altre complicazioni in questi pazienti. Lo studio era volto a valutare un possibile effetto di potenziamento della nefrotossicità in seguito alla somministrazione di dosi relativamente elevate di mezzo di contrasto (2-3 mL/kg). In questo studio il monomero nonionico non presentava nessuno o trascurabili effetti sui reni di questi bambini, che sono considerati una categoria a rischio di insufficienza renale più elevato del normale.

Conclusioni

La strategia più efficace per minimizzare il rischio di nefrotossicità da contrasto è quella di valutare attentamente lo stato di salute del paziente. Quando è strettamente necessario l'uso di mezzi di contrasto iodati, dovrebbe essere effettuata una dettagliata anamnesi e una visita clinica accurata del paziente. L'identificazione dei fattori di rischio permette al medico di prevenire un danno nefrotossico intervenendo in modo attivo su questi potenziali problemi. Per esempio, l'idratazione preventiva con soluzione fisiologica può correggere problemi di disidratazione. Infatti, l'idratazione è largamente riconosciuta come uno dei mezzi per prevenire l'incidenza della nefropatia da contrasto in tutti i pazienti. Un'altra raccomandazione di routine per ridurre la possibilità d'insorgenza della CIN è l'uso di dosi più basse possibili di mdc, particolarmente in pazienti con ridotta funzionalità renale.

Altri trattamenti preventivi sono stati di volta in volta proposti, tuttavia non è ancora stabilito quale sia il trattamento ottimale. Il più promettente sembra essere l'uso di acetilcisteina e teofillina in pazienti con preesistente compromissione renale [10, 16, 17], sebbene i risultati di alcuni studi non abbiano confermato un significativo effetto di protezione della funzionalità renale [9, 11]. Tuttavia una meta-analisi pubblicata di recente [21] in cui erano inclusi sette studi randomizzati di confronto tra N-acetilcisteina più idratazione verso la sola terapia di idratazione ha dimostrato una riduzione significativa della nefrotossicità nei pazienti con insufficienza renale cronica. Il rischio relativo di nefrotossicità non appariva correlato al volume di mdc somministrato né al grado di compromissione renale prima della procedura.

Il rischio di nefrotossicità è ugualmente limitato con i dimeri non ionici che con i monomeri non ionici nei pazienti con ridotta funzionalità renale. È stato prospettato che lo iodixanolo rappresenti un miglioramento nei confronti dei monomeri nonionici, anche se la letteratura corrente non supporta questa teoria. L'unica eccezione sembra essere rappresentata dallo ioexolo, che appare più nefrotossico dello iodixanolo nei pazienti diabetici con insufficienza renale che vengono sottoposti a cardiangiografia. I dati disponibili indicherebbero che gli altri monomeri non ionici sono mezzi di contrasto adeguati per la maggior parte dei pazienti, compresi quelli con problemi renali.

È importante sottolineare che in ogni caso il medico non deve mai abbassare la guardia. È fondamentale valutare in dettaglio le condizioni cliniche del paziente, le terapie concomitanti e la presenza di fattori di rischio, qualunque sia il mezzo di contrasto che si intenda utilizzare.

row transplantation. These patients received several immunosuppressive and antimicrobial drugs which are quite nephrotoxic (cyclosporin A, methotrexate, cytarabine, aminoglycosides, amphotericin B, acyclovir, etc.). CT is the exam of choice to detect foci of infection and other complications in these patients. The study was aimed at assessing the possible potentiation of nephrotoxicity following relatively high doses (2-3 mL/kg) of contrast agents. In this study, the non-ionic monomer showed no or negligible effects on the kidneys of those children, who were definitely at higher than usual risk for development of acute renal failure following contrast administration.

Conclusions

The most effective strategy for minimizing the risk for CIN is careful patient assessment. When iodinated contrast-enhanced images are deemed necessary, a detailed medical history and physical examination should be performed. Identification of risk factors allows the physician to reduce the risk of CIN by proactively addressing these potential problems. For example, prophylactic hydration with saline will correct dehydration. In fact, prophylactic hydration has become a widely accepted means of proactively reducing the incidence of CIN in all patients. Another standard recommendation for reducing the potential for CIN is to use the lowest dose of CM possible, particularly in patients with reduced renal function. Other prophylactic treatments have been proposed, though the best treatment to prevent CIN remains to be established. The most promising premedication appears to be the use of N-acetylcysteine or theophylline in patients with pre-existing renal compromise [10, 16, 17], though the results of other studies did not show a significant protection of renal function [9, 11]. However, a recently published meta-analysis [21] of seven randomized controlled trials comparing N-acetylcysteine and hydration with hydration alone showed a significant reduction of the risk of CIN in patients with chronic renal insufficiency. The relative risk of CIN was not related to the CM amount given to patients or to the severity of chronic renal insufficiency before the procedure.

The risk of CIN with nonionic dimeric agents is as low as with their nonionic monomeric counterparts in patients with pre-existing renal compromise. It has been proposed that iodixanol offers an improvement over the nonionic monomeric CM; however, the current literature does not provide evidence to support this theory. The only exception may be represented by iohexol, which has been shown to be more nephrotoxic than iodixanol in diabetic patients with renal failure undergoing angiography procedures. The available data suggests that other nonionic monomeric CM are appropriate agents for use in a variety of patient populations, including those with renal impairment.

It is important to underline, however, that the physician should not be caught off guard. It is important to always consider all the details of the patient's medical condition, concomitant therapies, and the presence of risk factors, whatever is the agents that it is going to be used.

Bibliografia/References

1) Murphy SW, Barrett BJ, Parfrey PS: Contrast nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 11: 177-182, 2000.

2) Thomsen HS, Morcos SK: Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) Guidelines. *Br J Radiol* 76: 513-518, 2003.

3) McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL *et al*: Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 103: 368-375, 1997.

4) Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI: The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA* 275: 1489-1494, 1996.

5) Lautin EM, Freeman NJ, Schoenfeld AH *et al*: Radiocontrast-associated renal dysfunction: incidence and risk factors. *AJR* 157: 49-58, 1991.

6) Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L *et al*: Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. *Kidney Int* 47: 254-261, 1995.

7) Rich MW, Crecelius CA: Incidence, risk factors, and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years of age or older. A prospective study. *Arch Intern Med* 150: 1237-1242, 1990.

8) Aspelin P, Aubry P, Fransson SG *et al*: Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 348: 491-499, 2003.

9) Durham JD, Caputo C, Dokko J *et al*: A randomized controlled trial of N-acetylcysteine to prevent contrast nephropathy in cardiac angiography. *Kidney Int* 62: 2202-2207, 2002.

10) Baker CSR, Wragg A, Kumar S *et al*: A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal dysfunction: the RAPPID study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2114-2118, 2003.

11) Boccalandro F, Amhad M, Smalling RW *et al*: Oral acetylcysteine does not protect renal function from moderate to high doses of intravenous radiographic contrast. *Cathet Cardiovasc Interv* 58: 336-341, 2003.

12) Stone GW, McCulloch PA, Tumlin JA *et al*: Fenoldopam mesylate for the prevention of contrast-induced nephropathy. *JAMA* 290: 2284-2291, 2003.

13) Chalmers N, Jackson RW: Comparison of iodixanol and iohexol in renal impairment. *Br J Radiol* 72: 701-703, 1999.

14) Srodon P, Matson M, Ham R: Contrast nephropathy in lower limb angiography. *Ann R Coll Surg Engl* 85: 187-191, 2003.

15) Taliercio CP, Vlietstra RE, Ilstrup DM *et al*: A randomized comparison of the nephrotoxicity of iopamidol and diatrizoate in high risk patients undergoing cardiac angiography. *J Am Coll Cardiol* 17: 384-390, 1991.

16) Huber W, Ilgmann K, Page M *et al*: Effect of theophylline on contrast material-induced nephropathy in patients with chronic renal insufficiency: Controlled, randomized, double-blinded study. *Radiology* 223: 772-779, 2002.

17) Kay J, Chow WH, Chan TM *et al*: Acetylcysteine for prevention of acute deterioration of renal function following elective coronary angiography and intervention. *JAMA* 289: 553-558, 2003.

18) Carraro M, Matalan F, Antonione P *et al*: Effects of a dimeric vs a monomeric nonionic contrast medium on renal function in patients with mild to moderate renal insufficiency: a double-blind, randomized clinical trial. *Eur Radiol* 8: 144-147, 1998.

19) Kolehmainen H., Soiva M: Comparison of Xenetix 300 and Visipaque 320 in patients with renal failure. *Eur Radiol* 13: B32-33, 2003.

20) Haight AE, Kaste SC, Goloubeva OG *et al*: Nephrotoxicity of iopamidol in pediatric, adolescent, and young adult patients who have undergone allogeneic bone marrow transplantation. *Radiology* 226: 399-404, 2003.

21) Birck R, Krzossok S, Markowetz F *et al*: Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis. *Lancet* 362: 598-603, 2003.

*Dot. A. Spinazzi
Group Medical Affairs
Bracco Imaging SpA
Via E. Folli, 50
20134 Milano MI
Tel. 02/21772395
Fax 02/2121772784*