

Documento intersocietario

**VALUTAZIONE E PREVENZIONE DEL
DANNO RENALE NEL PAZIENTE DA
SOTTOPORRE A ESAMI CON MEZZO DI
CONTRASTO**

RACCOMANDAZIONI INTERSOCIETARIE SIRM -SIN -AIOM

2020



VALUTAZIONE E PREVENZIONE DEL DANNO RENALE NEL PAZIENTE DA SOTTOPORRE A ESAMI CON MEZZO DI CONTRASTO.

RACCOMANDAZIONI INTERSOCIETARIE SIRM-SIN-AIOM

Gruppo di lavoro

SIRM

Sezione di Studio Mezzi di Contrasto

Antonio Orlacchio (Presidente Sezione) Michele Galluzzo
Emanuele Grassettoni, Matteo Passamonti, Silvia Roma, Laura Romanini, Fulvio Stacul

SIN

Carlo Guastoni, Laura Cosmai, Carmelita Marcantoni, Giuseppe Stefano Netti

AIOM

Stefania Gori, Lorena Incorvaia, Camillo Porta, Giuseppe Procopio, Mimma Rizzo, Giordano Beretta
(Presidente AIOM)

INDICE

Premessa

1. Introduzione e scopo	3
2. Definizioni e terminologia	3
3. Caratteristiche delle molecole di MDC a base di iodio e danno renale	4
4. Individuazione e stadiazione del paziente a rischio di PC-AKI	6
4.1 La dose ottimale di MDC	8
5. Prevenzione del danno renale	8
5.1 Idratazione	8
5.2 Terapie mediche	9
5.3 Procedure eseguite in emergenza-urgenza non differibile	10
5.4 Pazienti a grave rischio di PC-AKI	10
6. Il Paziente oncologico	11
7. Rischio di nefrotossicità da Gadolinio	13
7.1 Rischio di fibrosi nefrogenica sistemica	13
7.2 Deposito del Gadolinio nei tessuti	14
8. Dialisi dopo MdC nei pazienti in trattamento dialitico cronico.	15
9. Bibliografia	

PREMESSA

Tra i compiti delle Società Scientifiche vi è quello di diffondere indicazioni sulle buone pratiche nella propria disciplina, utili per aggiornamento e garantire un comportamento univoco tra gli specialisti. Maggiore completezza hanno tali indicazioni quando avvengono in un ambito multidisciplinare tra specialisti di branche mediche diverse che operano in sinergia nella diagnosi e cura dei pazienti.

Negli ultimi anni la diagnostica strumentale ha avuto un notevole sviluppo e in particolare l'impiego della Diagnostica per Immagini e la Radiologia Interventistica è sempre più richiesto nella moderna medicina. L'utilizzo del mezzo di contrasto (MdC), introdotto per via endovascolare, è in molti casi necessario per avere informazioni diagnostiche accurate e nel follow-up dei pazienti che spesso sono affetti da più patologie e potrebbero vedere aggravare la loro funzionalità renale se non opportunamente modulato l'impiego degli esami e delle procedure radiologiche con MdC.

Partendo da queste premesse le nostre Società Scientifiche hanno messo in comune le proprie competenze e risorse per realizzare e condividere questo documento da diffondere tra i propri iscritti e renderlo noto a livello istituzionale. Gli obiettivi sono stati quelli di aggiornare quanto già effettuato in passato, rendere facilmente consultabile le indicazioni e ottenere comportamenti il più possibile sovrapponibili in ambito italiano.

A questo va aggiunto che, in assenza di linee guida ufficiali, le raccomandazioni delle Società Scientifiche sono di riferimento in caso di controversie legali.

Il documento *“Raccomandazioni intersocietarie SIRM-SIN-AIOM: Valutazione e prevenzione del danno renale nel paziente da sottoporre a esami con mezzo di contrasto”* illustra in modo pratico le strategie da seguire nei pazienti che devono essere sottoposti a esami con MdC per garantire la loro sicurezza e ridurre i rischi di danno renale.

Presidente SIRM

Roberto Grassi

Presidente SIN

Giuliano Brunori

Presidente AIOM

Giordano Beretta

1. Introduzione e scopo

Attualmente il numero di prestazioni radiologiche diagnostiche e interventistiche effettuate nel mondo prevede sempre più frequentemente l'impiego dei mezzi di contrasto (MdC).

I MdC attuali sono molto più sicuri di quelli utilizzati in un recente passato. Il loro uso può tuttavia comportare ancora un certo grado di rischio di danneggiare la funzionalità renale. Le alterazioni acute della funzionalità renale dopo la somministrazione di MDC sono più frequenti con l'impiego dei MdC a base di iodio sebbene siano state descritte occasionalmente anche con l'uso di MdC a base di gadolinio (1).

Il danno renale acuto post-contrastografico è da sempre stato oggetto di attenzione e in un recente passato considerato una delle complicanze più importanti dopo la somministrazione intravascolare di mezzo di contrasto. L'insorgenza di un danno renale acuto post-contrastografico comporta un allungamento dei tempi di degenza ospedaliera, con consensuale aumento dei costi, della morbilità e della mortalità (2). L'incremento della frequenza di questa complicanza è stato spiegato dall'aumento delle indagini diagnostiche per immagini che richiedono la somministrazione di MdC ed anche dal fatto che queste vengono effettuate sempre più frequentemente in pazienti che presentano fattori di rischio per lo sviluppo di nefropatia da mezzo di contrasto quali l'insufficienza renale cronica, l'età avanzata, la disidratazione, il diabete, gravi patologie cardio-vascolari, la concomitante assunzione di farmaci nefrotossici, (tra cui i FANS, alcuni antibiotici, alcuni farmaci oncologici e la ciclosporina) e, non ultimo, esami radiologici con MdC ripetuti frequentemente per controlli oncologici.

Negli anni è migliorato il riconoscimento dei fattori di rischio e l'implementazione di azioni preventive, permettendo di ridurre l'incidenza del danno renale dopo la somministrazione di MdC, tanto che attualmente esso è considerato essere tendenzialmente sovrastimato (3,4,5). Alla luce di queste considerazioni, questo documento tratterà fattori di rischio di possibile danno renale, soprattutto legato ai MdC a base di iodio, analizzando le azioni preventive per valutare e ridurre il rischio di insufficienza renale acuta nella pratica clinica quotidiana, tenendo presente che questa può essere dovuta a cause diverse dalla somministrazione del MdC.

2. Definizioni e terminologia

L'Acute Kidney Injury Network (AKIN) ha suggerito di utilizzare il termine di danno renale acuto [*Acute Kidney Injury (AKI)*] per indicare tutte le forme di insufficienza renale acuta (6).

Il Contrast Media Safety Committee (CMSC) della European Society of Urogenital Radiology (ESUR) raccomanda di sostituire il precedente termine di nefropatia indotta da contrasto [*Contrast-induced nephropathy (CIN)*] con il termine di danno renale acuto post-contrastografico [*Post-contrast Acute Kidney Injury (PC-AKI)*] e suggerisce di utilizzare i termini raccomandati

dall'ACR Committee on Drugs and Contrast Media (7, 8) quando il danno renale acuto è successivo alla somministrazione di MdC:

- Post-contrast Acute Kidney Injury (PC-AKI) è il termine generico che dovrebbe essere usato quando si verifica un improvviso deterioramento della funzionalità renale entro 48 ore dalla somministrazione intravascolare di MdC.
- Contrast-induced Acute Kidney Injury (CI-AKI) è il termine riservato ai casi in cui è possibile dimostrare una relazione causale certa tra il MdC somministrato e il deterioramento della funzionalità renale.

Tuttavia, nella pratica clinica di solito è difficile distinguere CI-AKI da PC-AKI e pochissimi studi in Letteratura hanno un gruppo di controllo adeguato da consentire la separazione delle due condizioni.

Secondo le Linee Guida KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) l'AKI da MdC (CI-AKI) è diagnosticata in caso di aumento della creatinemia in valore assoluto ≥ 0.3 mg/dl (44 $\mu\text{mol/L}$) entro 48 ore, o relativo, di ≥ 1.5 -1.9 rispetto al valore basale, entro 7 giorni o una diuresi < 0.5 ml/Kg di peso per almeno 6 ore dopo l'esposizione al MdC (9).

La possibilità che il deterioramento della funzione renale possa non dipendere solo dalla somministrazione del MdC va sempre esclusa e va tenuta presente la coesistenza di altri fattori in grado di causare PC-AKI, come l'ipotensione, l'ipovolemia e l'associazione con farmaci nefrotossici.

3. Caratteristiche delle molecole di MdC a base di iodio e danno renale

I MdC sono farmaci con caratteristiche uniche che li differenziano dagli altri preparati farmacologici; in particolare quelli a base iodio: vengono iniettati in ampie quantità, a velocità rapida, spesso con concentrazioni elevate e non hanno l'obiettivo di determinare effetti farmacologici ma solo diagnostici (10).

La struttura delle molecole di MdC a base di iodio è comunemente costituita da un anello benzenico (monomeri) o da due anelli benzenici (dimeri) al quale sono legati in posizione 2, 4, 6 tre atomi di iodio. Le posizioni 1, 3, 5 sono disponibili per il legame di catene laterali alle quali sono affidate le proprietà fisico-chimiche e biologiche tra cui la dinamica escretoria e la solubilità della molecola di MdC (11).

In base alle caratteristiche chimico-fisiche i MdC possono essere classificati secondo (12):

- il numero di anelli benzenici (monomero, dimero)
- la ionicità (ionico, non ionico)
- l'osmolalità (iper-osmolale, bassa osmolalità, iso-osmolale)

e distinti in quattro categorie:

- a. monomeri ionici ad alta osmolalità (non più in commercio in Italia, con osmolalità di circa 1500 mOsm/kg H₂O, cioè fino a 7 volte l'osmolalità del plasma);
- b. monomeri, non ionici a bassa osmolalità (intorno a 600-900 mOsm/kg H₂O, comunque maggiore di quella del plasma);
- c. dimeri ionici a bassa osmolalità (con osmolalità simile a quella dei monomeri non ionici);
- d. dimeri non ionici iso-osmolali (con osmolalità di circa 290 mOsm/kg H₂O, simile al plasma).

La concentrazione di iodio (mg/ml) e la viscosità (millipascal/sec) sono ulteriori importanti parametri chimici dei diversi MdC.

Le caratteristiche principali dello iodio sono un alto assorbimento dei raggi X e l'elevata stabilità di legame con l'anello benzenico fattore che neutralizza la sua tossicità se presente in forma libera nel sangue.

L'osmolalità rappresenta la concentrazione di un soluto in una soluzione e influenza la pressione osmotica del plasma (circa 300 mOsm/Kg H₂O). È correlata direttamente in proporzione al numero di particelle in soluzione (ioni o molecole).

La viscosità rappresenta la capacità di un liquido di fluire nei vasi. L'alta viscosità è legata ad aumentata resistenza al flusso e pertanto ad un aumento del contatto tra il MdC e l'endotelio con possibile tossicità diretta. La viscosità aumenta con l'aumentare della concentrazione di iodio, del peso molecolare e con l'abbassamento della temperatura. I dimeri, a parità di concentrazione di iodio, possiedono una viscosità più elevata dei monomeri (10).

La fisiopatologia della nefropatia dopo mezzo di contrasto è stata indagata da numerosi studi sull'animale e sull'uomo e, tuttavia, ancora oggi non risulta completamente chiarita (13,14).

In sintesi si può dire che l'effetto del mezzo di contrasto sia mediato da due meccanismi principali che agiscono in maniera sinergica: la tossicità diretta sulle cellule tubulari renali ed il danno ischemico da ipossia tissutale.

L'effetto tossico diretto è stato documentato sia da alterazioni cellulari morfologiche che funzionali. Queste ultime interessano in particolare l'attività mitocondriale ed il trasporto di membrana cellulare (15,16,17).

Il secondo meccanismo è legato alla riduzione del flusso a carico del rene ed alla conseguente ipossia tissutale. Questo effetto risulta particolarmente critico nella porzione della midollare renale dove è già fisiologicamente presente una ridotta tensione di O₂ (pressione O₂ nei tessuti) legata sia all'aumentato consumo di O₂, dovuto ai meccanismi di trasporto tubulare, che alla riduzione della circolazione nei vasa recta (18,19,20).

I soggetti a rischio di AKI post MdC sono accomunati dalla presenza di fattori di rischio (età avanzata, diabete, insufficienza renale, anemia, malattie cardiovascolari) che comportano una ridotta capacità vasodilatativa renale (ridotta riserva renale funzionale), associata alla presenza di disfunzione endoteliale e di aterosclerosi (21,22,23).

L'incidenza di PC-AKI varia a seconda della modalità di somministrazione di MdC:

- nella somministrazione endovenosa il MdC raggiunge le arterie renali dopo diluizione mediante circolazione attraverso il cuore destro e la circolazione polmonare o un letto capillare sistemico, questa via di somministrazione non sembrerebbe associata ad un aumentata incidenza di PC-AKI (24). Alcuni studi su ampie serie di pazienti, stratificati in base alla creatinina sierica o eGFR basale, non hanno mostrato un rischio di PC-AKI in soggetti con $eGFR \geq 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$, (25,26,27);
- nella somministrazione intra-arteriosa con esposizione renale di secondo passaggio il MdC, iniettato nelle camere cardiache destre e nelle arterie polmonari o direttamente nelle arterie carotidiche, succlavie, brachiali e mesenterica, nonché nell'aorta sottorenale e nelle arterie iliache e femorali, raggiunge le arterie renali dopo diluizione. Si ritiene che questa somministrazione non abbia un rischio maggiore di PC-AKI rispetto alla somministrazione endovenosa di MdC (8);
- nella somministrazione intra-arteriosa con esposizione renale di primo passaggio il MdC, iniettato nelle camere cardiache di sinistra, nell'aorta addominale toracica e soprarenale e selettivamente nelle arterie renali, raggiunge le arterie renali durante il primo passaggio in forma relativamente non diluita, a seconda della distanza del sito di iniezione dalle arterie renali. Le procedure cardiologiche diagnostiche e interventistiche possono comportare esposizione renale di primo passaggio poiché una piccola quantità di MdC non diluito per via retrograda può raggiungere direttamente il rene (8). L'incidenza di PC-AKI in questo tipo di somministrazione è frequentemente riportata come superiore rispetto alla somministrazione endovenosa. Va considerato che i pazienti che si sottopongono a procedure che richiedono una somministrazione intrarteriosa presentano frequentemente più comorbidità e quindi è difficile distinguere gli effetti dovuti alla somministrazione di MdC rispetto a quelli dovuti ad altre concause (8,28,29) quali ad esempio, nelle procedure interventistiche endovascolari, il rischio di emboli colesterinici (8).

4. Individuazione e stadiazione del paziente a rischio di PC-AKI

I fattori di rischio di PC-AKI sono stati studiati soprattutto nei pazienti sottoposti a procedure cardiologiche (coronarografia e PCI) pertanto, tali risultati non sono con sicurezza proponibili alla via di somministrazione endovenosa (30,31,32). Con tutte le modalità di somministrazione l'insufficienza renale preesistente rappresenta il maggiore fattore di rischio. Le altre condizioni cliniche che si associano al rischio di peggioramento della funzione renale dopo MDC sono il diabete, l'età avanzata, lo scompenso cardiaco, l'ipovolemia, l'infarto miocardico, l'anemia, la vasculopatia periferica e l'utilizzo di farmaci nefrotossici (alcuni antibiotici, alcuni farmaci antitumorali, FANS-antiinfiammatori non steroidei, ciclosporina). Inoltre sono stati evidenziati come fattori di rischio legati alla procedura la presenza di ipotensione pre ed intra procedura, l'utilizzo del contropulsatore cardiaco e più somministrazioni di MdC ravvicinate (< 72 ore). Recentemente anche l'iperglicemia (33), la sindrome metabolica, l'iperuricemia (34),

l'iperomocisteinemia (35) e la fibrillazione atriale (36) sono stati associati al peggioramento della funzione renale. Viceversa non c'è evidenza che l'utilizzo di farmaci ACE inibitori o bloccanti recettoriali dell'angiotensina sia associata ad una maggiore incidenza di PC-AKI (37)

L'utilizzo di diuretico può rappresentare un fattore di rischio in caso di ipovolemia, ma non se associato ad un'adeguata idratazione o nel paziente cardiopatico scompensato.

Il mieloma e le altre paraproteinemie, di per sé non sono fattori di rischio, ma possono comportare PC-AKI solo se si associano a disidratazione, ad insufficienza renale, o ad ipercalcemia (38,39).

In urgenza i pazienti affetti da infarto miocardico acuto possono avere un rischio molto elevato di PC-AKI in caso di procedure con MdC (40). In questi casi, infatti, il rischio è correlato da un lato alle condizioni di instabilità emodinamica del paziente dall'altro alla mancanza di tempo sufficiente per un'adeguata profilassi (vedi di seguito) ed alle dosi spesso elevate di MdC somministrato (41).

Va sottolineato che la creatinemia da sola non rappresenta un buon indice della funzione renale del paziente in quanto il suo valore inizia ad aumentare in modo significativo solo quando il GFR è ridotto al 50 %; inoltre la creatinemia rappresenta il bilancio tra creatinina prodotta dai muscoli e quella eliminata dal rene. Per questo un paziente anziano con scarse masse muscolari può avere una creatinemia nella norma pur con una significativa riduzione della funzione renale.

La misura del filtrato renale (GFR) ottenuta dalla creatinemia con la formula MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study) (42) o con la formula CKD - EPI (Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration) (43) rappresenta il marker della funzione renale da utilizzare per lo screening del rischio renale dei pazienti. Le LG ESUR consigliano l'utilizzo della formula CKD - EPI (8).

La misura del GFR ottenuta dalle due formule è normalizzata a 1.73 mq di superficie corporea e non considera il peso corporeo del paziente.

Per queste ragioni può essere suggerito di misurare il filtrato renale con la formula di Cockcroft-Gault (44) (che tiene conto del peso corporeo) nei pazienti con peso corporeo significativamente ridotto, nei quali le formule MDRD o CKD EPI sovrastimano il filtrato renale rispetto alla formula di CG.

Nei pazienti pediatrici è stata validata la formula di Schwartz come più attendibile rispetto alle precedenti utilizzate (8).

E' importante definire a quale livello di GFR si associa il rischio di PC-AKI (cut off del rischio renale).

Le LG ESUR 2018 (8) indicano un eGFR inferiore a 45 ml/min/1.73 mq per le somministrazioni intraarteriose con primo passaggio renale ed inferiore a 30 ml/min per le somministrazioni endovena e intraarteriose con secondo passaggio.

Le stesse LG raccomandano di valutare il eGFR basale sul valore della creatinemia eseguita entro 7 giorni in pazienti con funzione renale non stabile o ricoverati, mentre un intervallo di 3 mesi è ritenuto corretto negli altri pazienti (8).

In accordo con la Consensus Statements from the American College of Radiology and the National Kidney Foundation, pubblicato su Radiology nel 2020 (45), si ritiene che l'insufficienza renale cronica sia il principale fattore di rischio nel paziente oncologico, ma solo per un eGFR <30 ml/minuto/1,73 mq misurata con la formula di Cockcroft-Gault.

- **La creatinemia da sola non rappresenta un buon indice della funzione renale del paziente in quanto il suo valore inizia ad aumentare in modo significativo solo quando il GFR è ridotto al 50%;**
- **La misura del GFR ottenuta dalla creatinemia con la formula MDRD o con la formula CKD - EPI rappresenta il marker della funzione renale da utilizzare per lo screening del rischio renale dei pazienti. Le LG ESUR consigliano l'utilizzo della formula CKD – EPI. La misura del GFR ottenuta dalle due formule è normalizzata a 1.73 mq di superficie corporea e non considera il peso corporeo del paziente;**
- **Può essere suggerito di misurare il filtrato renale con la formula di Cockcroft-Gault, che tiene conto del peso corporeo, nei pazienti con peso corporeo significativamente ridotto;**
- **Le LG ESUR 2018 raccomandano di valutare il eGFR basale sul valore della creatinemia eseguita entro 7 giorni in pazienti con funzione renale non stabile o ricoverati, mentre un intervallo di 3 mesi è ritenuto corretto negli altri pazienti;**
- **Si ritiene che l'insufficienza renale cronica sia il principale fattore di rischio nel paziente oncologico, ma solo per un eGFR <30 ml/minuto/1,73 mq misurata con la formula di Cockcroft-Gault.**

4.1 La dose ottimale di MdC

E' ormai consolidato che uno dei fattori di rischio di PC-AKI sia la dose di MdC somministrata, ed infatti tutte le LG consigliano di evitare dosi elevate di mdc e di limitarle soprattutto nei pazienti a rischio.

Alcuni lavori in Letteratura sono stati condotti su campioni di pazienti sottoposti a studi coronarici, quindi con somministrazione per via arteriosa, e suggeriscono di mantenere la dose in grammi di iodio numericamente uguale a quella del eGFR ($\text{gI/eGFR} < 0 = 1$) oppure tenere il rapporto tra il volume di mdc (ml) somministrato e il valore di eGFR < di 3 (considerando la concentrazione di 350mg/ml del MdC).

Non ci sono evidenze robuste che queste raccomandazioni possano essere utilizzate anche quando la via di somministrazione è quella venosa. La dose ottimale da proporre probabilmente non esiste e in Letteratura ci sono segnalazioni che anche una minima dose possa causare PC-AKI nei pazienti ad alto rischio. Pertanto si raccomanda di somministrare la dose minima sufficiente ad ottenere le informazioni diagnostiche (46,47,48).

5. Prevenzione del danno renale

5.1 Idratazione

Premesso che la prevenzione nei confronti della PC-AKI deve obbligatoriamente muovere dalla individuazione dei soggetti a rischio e che ogni intervento deve essere proporzionato al rischio globale del paziente, l'idratazione/espansione di volume rappresenta il cardine della terapia preventiva della PC-AKI (49,50). L'efficacia dell'idratazione trova spiegazione nell'azione protettiva dell'espansione del volume circolante nei confronti della vasocostrizione dovuta al MdC e nell'aumento della diuresi che riduce la tossicità diretta da contatto del MdC sulle cellule tubulari renali (51,52).

Per quanto sia la somministrazione per os, che e.v. (a bolo o continua) si siano dimostrate efficaci (53,54), i protocolli di prevenzione consigliati dalle Linee Guida ESUR considerano più efficace nei soggetti a rischio la somministrazione e.v. (8).

L'efficacia della idratazione nei confronti della PC-AKI è stata messa in dubbio dal recente trial randomizzato AMACING (55). Tuttavia va considerato che lo studio ha arruolato pazienti con moderato rischio renale (creatinemia 1.35 ± 0.3 mg/dL GFR baseline 47.9 ± 8 ml/min) ed escludeva pazienti con GFR inferiore a 30 ml/min/1.73 mq.

Negli ultimi anni la letteratura ha registrato un notevole interesse per l'utilizzo del bicarbonato di sodio (Na Bic). Il Na Bic è stato proposto nella prevenzione della PC-AKI per la sua capacità di ottenere un aumento del pH urinario osservato in alcuni studi che può ridurre la produzione di radicali liberi ossidativi indotti dall'ipossia midollare legata alla vasocostrizione indotta dal MdC (56). Studi prospettici randomizzati, per la maggioranza su pazienti a rischio sottoposti a procedure intra – arteriose cardiologiche, hanno dimostrato alcuni risultati positivi (57,58,59) ed altri risultati negativi (60,61).

Le LG ESUR (8) raccomandano l'idratazione e.v. come misura preventiva per i pazienti con moderato rischio di PC AKI (somministrazione e.v. o intraarteriosa con secondo passaggio renale con GFR < 30) utilizzando o Na bicarbonato (NaBic) 1.4 % 3 ml/Kg/ora per un'ora precedente la somministrazione di MdC, o soluzione fisiologica 1ml/Kg/ora per 3-4 ore prima e 4-6 ore dopo la somministrazione del MdC.

Nei pazienti con somministrazione intraarteriosa con primo passaggio renale e con GFR < 45 ml/min/1.73 mq le LG ESUR raccomandano un'idratazione e.v. con NaBic 1.4 % 3 ml/kg nell'ora precedente la somministrazione di MdC, mantenuta a 1 ml/kg/ora per 4-6 ore successive, oppure con fisiologica 1 ml/Kg per 3-4 ore prima e per le successive 4-6 ore (8).

La meta-analisi di Meier (62), e quella, più recente, di Zhang (63) sembrano dimostrare che il NaBic risulta più utile della soluzione fisiologica quando non c'è tempo di eseguire un'idratazione prolungata, e quindi potrebbe essere più indicato nelle procedure in emergenza.

Va sottolineato come per i pazienti ambulatoriali la necessità di una idratazione e.v. possa rappresentare un problema dal punto di vista logistico-organizzativo sia per le Radiologie, che per le Nefrologie.

Per questo motivo è raccomandabile che ogni ospedale si doti di un protocollo di prevenzione della PC-AKI sia per i pazienti ambulatoriali, sia per i pazienti ricoverati a rischio che consideri anche l'aspetto logistico (dove eseguire la terapia di prevenzione e.v.).

5.2 Terapie mediche nella prevenzione della PC-AKI

N – Acetilcisteina

La N-Acetilcisteina (NAC) è stata utilizzata in molti trials sulla prevenzione della PC-AKI in soggetti a rischio.

Sull'efficacia della NAC nella prevenzione della PC-AKI è stato pubblicato recentemente il RCT PRESERVE (64) su 4.993 pazienti (90 % sottoposti a procedure cardiologiche intra-arteriose con GFR medio 50.2 ml/min/1.73 mq) con l'obiettivo di valutare sia l'efficacia della NAC vs placebo, che del bicarbonato e.v. vs fisiologica.

I risultati non hanno evidenziato alcun vantaggio significativo rispetto all'incidenza di PC-AKI sia con la NAC, che con l'infusione di NaBic. Va sottolineato, tuttavia, che, come nel caso dello studio AMACING, i pazienti arruolati erano caratterizzati da un GFR superiore a 30 ml/min.

Ad oggi non vi è evidenza sulla efficacia della NAC nei confronti della prevenzione della PC-AKI; per questo le LG ESUR 2018 non ne raccomandano l'utilizzo nella prevenzione della PC-AKI (8).

Le Statine

Studi unicamente di cardiologia interventistica hanno suggerito come l'uso delle statine, peraltro ad alto dosaggio (atorvastatina 80 mg o rosuvastatina 20-40 mg) potrebbe ridurre il rischio di PC-AKI in pazienti sottoposti a procedure diagnostico-terapeutiche (8,65,66). I rilevanti bias di queste osservazioni hanno tuttavia portato le linee guida ESUR a sconsigliarne l'uso (8).

5.3 Procedure eseguite in emergenza-urgenza non differibile

In considerazione dell'efficacia dell'idratazione e.v. con NaBic 1.4 % effettuata un'ora prima della infusione del MdC a base di iodio, è proponibile questa strategia negli esami/procedure radiologiche eseguite in urgenza nei pazienti a rischio di PC-AKI (62,63).

Un altro aspetto da aggiungere riguarda l'importanza della valutazione e del monitoraggio della diuresi nei pazienti a maggiore rischio di PC-AKI.

Abbiamo, infatti, detto precedentemente come il ruolo protettivo dell'idratazione sia riconducibile sia all'espansione del volume, che all'aumento della diuresi.

In pazienti sottoposti a procedure intraarteriose con $eGFR < 40 \text{ ml/min/1.73 mq}$ in due studi è stato utilizzato il sistema Renal Guard (RG) con il quale viene ottenuta una diuresi forzata con diuretico e.v. (diuresi $> 300 \text{ ml/ora}$ da un'ora prima della somministrazione di MdC e per 4 ore successive) mantenendo uno stato di euvoemia attraverso un'infusione e. v. automatizzata bilanciata alla diuresi del paziente. L'utilizzo del RG ha permesso una significativa riduzione dell'incidenza di PC-AKI rispetto all'utilizzo della sola idratazione e.v. (67,68).

Si raccomanda nei pazienti ricoverati con maggiore rischio, per la presenza di comorbidità aggiunte all'insufficienza renale preesistente, quali lo scompenso cardiaco, le neoplasie e le problematiche di natura chirurgica, di ottenere una diuresi $\geq 100 \text{ ml/ora}$ prima della somministrazione del MdC e nelle 12 ore successive.

Occorre sottolineare che nei pazienti con insufficienza cardiaca l'idratazione deve essere associata al diuretico per ottenere un adeguato aumento della diuresi, evitando così di peggiorare lo stato di edema.

5.4 Pazienti a grave rischio di PC-AKI

Un problema importante e particolarmente attuale, in considerazione della maggiore morbilità ed età anagrafica dei pazienti che devono essere sottoposti a esami e procedure interventistiche con MdC, riguarda la modalità di prevenzione da adottare nei pazienti con grave insufficienza renale preesistente ($eGFR < 20 \text{ ml/min/1.73 mq.}$) nei quali l'utilizzo del MdC rappresenta un rischio di peggioramento ulteriore e di possibile ingresso in dialisi.

Le LG ESUR 2018 sostengono che nei pazienti con grave insufficienza cardiaca (classe NYHA 3-4) o con grave insufficienza renale cronica preesistente ($eGFR \leq 15$, CKD 5) il protocollo di idratazione debba essere "personalizzato" e deciso multidisciplinariamente (8).

In considerazione della mancata evidenza dell'efficacia della metodiche dialitiche nei confronti della prevenzione della PC-AKI, le linee Guida ESUR 2018 non ne raccomandano l'uso (8).

Tuttavia va notato come in alcuni studi l'emofiltrazione veno-venosa continua (CVVH) e l'emodiafiltrazione hanno dato buoni risultati nella prevenzione della PC-AKI nei pazienti con grave insufficienza renale preesistente sottoposti a procedure cardiologiche con somministrazione di MdC intraarterioso (69,70,71).

Recentemente nei pazienti ad alto rischio renale è stato utilizzato con successo anche il sistema Renal Guard (67,68).

Alla luce di questi risultati le LG ESC/EACTS indicano che nei pazienti con insufficienza renale cronica severa può essere presa in considerazione la CVVH seguendo il protocollo utilizzato da Marenzi et al. o il sistema RG (72).

Va considerato che il problema di come prevenire la PC-AKI nei pazienti ad elevatissimo rischio (dovuto alla condizione di comorbilità ed alla procedura in sé) da sottoporre a procedure con MdC intra-arterioso con primo passaggio renale rimane, comunque, aperto e per questo si ritiene sia raccomandabile che ogni centro si doti di un protocollo di prevenzione

- **L'idratazione/espansione di volume rappresenta il cardine delle terapia preventiva della PC-AKI, tenendo conto che ogni intervento deve essere proporzionato al rischio globale del paziente;**
- **Le LG ESUR raccomandano l'idratazione e.v. come misura preventiva per i pazienti con moderato rischio di PC AKI (somministrazione e.v. o intraarteriosa con secondo passaggio renale con GFR < 30) utilizzando o Na bicarbonato (NaBic) 1.4 % 3 ml/Kg/ora per un'ora precedente la somministrazione di MdC, o soluzione fisiologica 1ml/Kg/ora per 3-4 ore prima e 4-6 ore dopo la somministrazione del MdC;**
- **Nei pazienti con somministrazione intraarteriosa con primo passaggio renale e con GFR < 45 ml/min/1.73 mq le LG ESUR raccomandano un'idratazione e.v. con NaBic 1.4 % 3 ml/kg nell'ora precedente la somministrazione di MdC, mantenuta a 1 ml/kg/ora per 4-6 ore successive, oppure con fisiologica 1 ml/Kg per 3-4 ore prima e per le successive 4-6 ore;**
- **Due meta-analisi di Meier sembrano dimostrare che il NaBic risulta più utile della soluzione fisiologica quando non c'è tempo di eseguire un'idratazione prolungata, e quindi potrebbe essere più indicato nelle procedure in emergenza.**
- **La prevenzione di PC-AKI nei pazienti ad elevatissimo rischio (dovuto alla condizione di comorbilità ed alla procedura in sé) da sottoporre a procedure con MdC intra-arterioso con primo passaggio renale rimane aperto e per questo si ritiene sia raccomandabile che ogni centro si doti di un protocollo di prevenzione della individualizzato su questa tipologia di pazienti.**

della PC-AKI individualizzato su questa tipologia di pazienti.

6. Il Paziente Oncologico

Gli esami radiologici con MdC assumono un ruolo fondamentale durante tutta la storia naturale della malattia oncologica, essendo la chiave per caratterizzare e stadiare correttamente la patologia, per valutare la risposta al trattamento oncologico, e per monitorare la progressione di malattia oppure la recidiva in corso di follow-up.

Nei pazienti oncologici lo sviluppo di PC-AKI ha spesso una genesi multifattoriale in quanto presentano frequentemente altri fattori di rischio di danno renale:

1. età (nella media) avanzata;
2. co-morbidità;
3. tossicità potenzialmente impattanti sulla funzionalità renale (per es. disidratazione per diarrea, stomatite, vomito, ecc.);
4. pre-esistente insufficienza renale cronica (73);
5. utilizzo di agenti potenzialmente nefrotossici, quali:
 - chemioterapici citossici (alcuni);
 - farmaci a bersaglio molecolare (alcuni);
 - Immunoterapia;
 - FANS;
 - bifosfonati.

D'altra parte, la necessità di eseguire numerosi esami radiologici con MdC, soprattutto TC nel paziente oncologico è una priorità per il miglioramento della prognosi di numerose neoplasie; per la necessità di una diagnosi precoce; per il monitoraggio dei farmaci ad alto costo; poiché richiesto dai protocolli sperimentali.

E' quindi essenziale considerare per ciascun paziente il rapporto rischio-beneficio della somministrazione del MdC, anche in quelli particolarmente a rischio di sviluppare PC-AKI, discutendone nei meeting multidisciplinari.

L'idratazione è l'unica misura raccomandata per prevenire La PC-AKI da infusione di MdC anche nel paziente oncologico a rischio.

Infine, per quanto riguarda la gestione della terapia oncologica nei pazienti che devono effettuare esami radiologici con MdC (soprattutto se già affetti da insufficienza renale cronica), il comportamento da tenersi dipende dal tipo di terapia in corso:

1. Pazienti trattati con chemioterapia citotossica – I pazienti oncologici trattati con chemioterapia potenzialmente nefrotossica (soprattutto se contenente cisplatino) che ricevono il MdC a base di iodio sono a rischio più alto di sviluppare PC-AKI. Cicin et al. (74) hanno riportato come un danno renale acuto si presenti 4,5 volte più frequentemente nei pazienti oncologici che hanno ricevuto un'iniezione di MdC iodato e sono stati sottoposti a TC nei 45 giorni seguenti il loro ultimo ciclo di chemioterapia. Va tuttavia sottolineato come, nella pratica clinica, sia impossibile aspettare 45 giorni tra la chemioterapia e la somministrazione di MdC a base di iodio, soprattutto considerando che la maggior parte delle terapie citotossiche viene somministrata ad intervalli di 2, 3 o al massimo 4 settimane. Inoltre, il lavoro di Cicin et al. non è supportato da altra letteratura. Sendur et al. (75) hanno invece dimostrato un aumento di PC-AKI solo allorchè il cisplatino è somministrato entro i 7 giorni dalla TC con MdC. Si raccomanda che tra la somministrazione dell'uno e dell'altro intercorrano da 5 a 7 giorni, compatibile con i tempi della terapia. Non vi sono poi dati in letteratura relativi ad altri chemioterapici, che pertanto si raccomanda di non sospendere in previsione della TC con MdC.

2. Pazienti trattati con farmaci a bersaglio molecolare ed immunoterapia – Il danno renale dovuto a questi farmaci ha un'incidenza nettamente inferiore rispetto alla chemioterapia; non si raccomanda di sospendere il trattamento in occasione delle TC con MdC.
3. Pazienti trattati con bifosfonati – la nefrotossicità dei bifosfonati è oramai ben nota in ambito oncologico; nonostante non vi sia letteratura a riguardo, si consiglia di mantenere un adeguato intervallo di tempo tra la loro somministrazione e quella del MdC. Considerando l'emivita dell'acido zoledronico (146 ore) ed il fatto che di solito, per evitare interferenze farmacologiche, si consiglia di far passare due emivite, si raccomanda un intervallo di 14 giorni tra la somministrazione dell'acido zoledronico e quella del MdC a base di iodio, intervallo ancora una volta fattibile, considerando che l'acido zoledronico si somministra usualmente ogni 3-4 settimane.

- **L'idratazione è l'unica misura raccomandata per prevenire La PC-AKI da infusione di MdC anche nel paziente oncologico a rischio;**
- **I pazienti oncologici trattati con chemioterapia potenzialmente nefrotossica (soprattutto se contenente cisplatino) che ricevono il MdC a base di iodio sono a rischio più alto di sviluppare PC-AKI. Si raccomanda che tra la somministrazione del cisplatino e del MdC intercorrano da 5 a 7 giorni, compatibile con i tempi della terapia. Non vi sono dati in letteratura relativi ad altri chemioterapici, che pertanto si raccomanda di non sospendere in previsione della TC con MdC;**
- **In pazienti trattati con farmaci a bersaglio molecolare ed immunoterapia il danno renale dovuto a questi farmaci ha un'incidenza nettamente inferiore rispetto alla chemioterapia; non si raccomanda di sospendere il trattamento in occasione delle TC con MdC.**
- **In pazienti trattati con bifosfonati, si consiglia di mantenere un adeguato intervallo di tempo tra la loro somministrazione e quella del MdC. Si raccomanda un intervallo di 14 giorni tra la somministrazione dell'acido zoledronico e quella del MdC a base di iodio, intervallo fattibile, considerando che l'acido zoledronico si somministra usualmente ogni 3-4 settimane.**

7. Rischio nefrotossicità da gadolinio

Il rischio di PC-AKI dopo un esame RM con gadolinio (Gd) è molto basso quando il mezzo di contrasto viene usato nelle dosi approvate (0.1mmol/Kg). I dati finora disponibili in letteratura permettono di minimizzare la potenziale nefrotossicità, ma non di escluderla a priori, e pongono invece l'attenzione sulla funzione renale perché quando ridotta può "facilitare" la tossicità intrinseca del gadolinio nell'indurre fibrosi nefrogenica sistemica (NSF) o malattia da deposito di gadolinio (GDD).

Il meccanismo patogenetico di nefrotossicità da gadolinio è conosciuto molto poco a causa della scarsità di dati isto-morfologici. E' verosimile che gli agenti di contrasto a base di

gadolinio possano causare danni renali attraverso gli stessi meccanismi di nefrotossicità dei mezzi di contrasto iodati. Studi in vitro e in vivo hanno descritto effetti diretti di tossicità tubulare, dose dipendente; in un case report la biopsia renale eseguita in un 56enne dopo 10 giorni dalla doppia somministrazione endovena di Gd ha documentato lesioni compatibili con un quadro di necrosi tubulare acuta (76). Comunque, allo stato attuale, si può ragionevolmente sostenere che l'uso dei chelati del gadolinio non può essere considerato fattore di rischio per PC-AKI in pazienti con eGFR \geq 30 ml/min/1.73 mq (49).

I MDC a base di Gd (GdCA) hanno una farmacocinetica simile a quella dei mezzi di contrasto a base di iodio. Sono distribuiti nello spazio extracellulare e vengono eliminati invariati quasi esclusivamente dal rene attraverso la filtrazione glomerulare senza alcun contributo dalla secrezione tubulare, con un'emivita media di 2 ore. Nei pazienti con normale funzione renale, circa il 98% dei chelati di gadolinio viene escreto entro 24 ore, con meno del 3% eliminato attraverso le feci. L'insufficienza renale compromette ma mantiene efficace l'escrezione di gadolinio senza ricorrere a una via non renale di escrezione. L'emivita media è più lunga nei pazienti con insufficienza renale di grado moderato (5.6 ore in CrCl 30-60 ml/min) o severo (9.2 ore in CrCl 15-30 ml/min) rispetto ai soggetti sani (2.0 ore) (77-79).

7.1 Rischio di fibrosi nefrogenica sistemica

La fibrosi nefrogenica sistemica venne descritta per la prima volta nel 2000 come specifica e rara patologia della cute in 15 pazienti accomunati dall'essere affetti da insufficienza renale: per questo il nome di fibrosi nefrogenica (80). Nel 2006 la NSF veniva correlata alla somministrazione di alcuni GdCA nei pazienti con insufficienza renale (81). Questa incurabile condizione di fibrosi cutanea, che risponde ai criteri clinici e istopatologici del YALE NSF Registry, spesso accompagnata da dolore cronico, insorge tipicamente entro 2-10 settimane, raramente dopo anni dalla somministrazione del contrasto ed è osservata con maggiore frequenza nei pazienti affetti da insufficienza renale più grave al momento dell'esposizione. *L'insufficienza renale rappresenta solo un fattore di rischio correlato alla NSF*, non essendo infatti riconosciuti quali criteri classificativi diagnostici né la presenza di insufficienza renale né un valore soglia di riduzione del GFR. Correlata tale complicità alla stabilità dei Gd, nel 2010 l'Agenzia europea per i medicinali (EMA) e la Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti hanno stabilito linee guida e classificato gli agenti in base al loro rischio di indurre NSF, limitando l'uso di alcuni agenti di gadolinio lineari.

Gli agenti di contrasto macrociclici e lineari a base di gadolinio sono abitualmente utilizzati nell'imaging della risonanza magnetica. La stabilità di questi agenti varia: gli agenti macrociclici, ionici sono considerati i più termodinamicamente e cineticamente stabili, mentre gli agenti lineari, sia ionici che non ionici, lo sono meno. In generale, i GdCA hanno eccellenti profili di sicurezza con reazioni immediate di ipersensibilità non clinicamente significative (0,01- 2.4 %) (82), ma la sicurezza a lungo termine di questi agenti è stata recentemente sottoposta a un attento esame.

La deposizione di gadolinio nei tessuti in seguito all'esposizione a questi agenti è stata documentata ed associata a fattori come la stabilità dell'agente, le dosi elevate e ripetute. La funzione renale alterata del paziente è un fattore predisponente in quanto nel rallentare l'escrezione della molecola ne favorisce la deposizione. D'altra parte, la maggior parte dei casi di NFS descritti in letteratura aveva una funzione renale severamente decurtata (eGFR <15ml/min) o in dialisi (83,84). Il rischio di NFS o GDD sperimentalmente indotta aumenta in maniera dose dipendente, ma la NFS può verificarsi anche dopo una singola dose.

7.2 Deposito del Gadolinio nei tessuti

Diversi studi autoptici rivelano la presenza di gadolinio in numerosi organi, inclusi i nuclei di cellule neuronali del Sistema Nervoso Centrale (cervelletto, nucleo dentato, lobo frontale cerebrale) in pazienti con normale funzionalità renale. E' stata descritta la presenza di gadolinio nell'osso, nella cute, fegato e rene dopo esposizione a GdCA (85,86). Al momento, le conseguenze cliniche di tali depositi non sono conosciute, ma risulterebbero trascurabili se non addirittura inesistenti. Tuttavia l'EMA ha sospeso dal commercio le molecole di GdCA lineari, riservando l'utilizzo dei composti epatobiliari lineari ionici al solo uso per studi epatici.

Tutte queste osservazioni rappresentano il background delle attuali linee guida che raccomandano di conoscere il valore del filtrato glomerulare e la stabilità della funzione renale prima della somministrazione del Gd, suggerendo maggiore cautela quando il eGFR <30 ml/min e la indicazione alla esecuzione della seduta emodialitica subito dopo la somministrazione di GdCA nei pazienti già in trattamento dialitico cronico non esistendo, tuttavia, prove che la seduta emodialitica prevenga in maniera assoluta la deposizione di gadolinio tissutale e quindi riduca il rischio di complicanze (81,87).

8. Dialisi dopo MdC nei pazienti in trattamento dialitico cronico

La somministrazione del MdC iodato nei pazienti in trattamento dialitico potrebbe rappresentare un rischio di peggioramento della funzione renale residua con conseguente perdita della diuresi, a questo possibile effetto negativo si possono associare un potenziale ruolo pro infiammatorio del MdC accumulato in circolo e un aumento della volemia dovuto alla ritenzione idrosalina conseguente alla osmolalità dei MdC. La letteratura su queste problematiche è, tuttavia, assai scarsa (73).

Le LG ESUR non raccomandano di coordinare la dialisi dopo l'infusione di MdC a base di iodio né di prevedere un'ulteriore seduta dialitica per rimuovere il MdC (8).

A differenza del MdC a base di iodio, come già accennato in precedenza, le stesse linee guida ESUR suggeriscono di prevedere l'esame RM con MdC in concomitanza del trattamento emodialitico e di rimuovere il più rapidamente possibile il MdC con un'eventuale ulteriore seduta dialitica (88).

Bibliografia

1. McDonald JS, Hunt CH, Kolbe AB et al. Acute Adverse Events Following Gadolinium-based Contrast Agent Administration: A Single-Center Retrospective Study of 281945 Injections. *Radiology* 2019; 292:620-627.
2. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality: a cohort analysis. *JAMA* 1996; 275:1489–1494.
3. Wilhelm-Leen E, Montez-Rath ME, Chertow G. Estimating the Risk of Radiocontrast-Associated Nephropathy. *J AmSocNephrol* 2017; 28: 653-659.
4. Mehran R, Dangas GD, Weisbord SD. Contrast-associated acute kidney injury. *N Engl J Med* 2019; 380: 2146-2155.
5. Nyman U, Almén T, Jacobsson B, Aspelin P. Are intravenous injections of contrast media really less nephrotoxic than intra-arterial injections? *EurRadiol* 2012; 22:1366–1371.
6. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV et al. Acute Kidney Injury Network Acute. Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11(2):R31.
7. ACR Committee on Drugs and Contrast Media. *ACR Manual on Contrast Media*, v10.3. American College of Radiology, 2018.
8. Van Der Molen AJ, Reimer P, Dekkers IA et al. Post-contrast acute kidney injury – Part 1: Definition, clinical features, incidence, role of contrast medium and risk factors Recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *EurRadiol*. 2018; 28:2845–2855.
9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl*. 2012; 2:1–138
10. Danza FM, Ricci P. I mezzi di contrasto intravascolari organo-iodati: caratteristiche fisico-chimiche, indicazioni e contro-indicazioni. In: *I mezzi di contrasto in Diagnostica per Immagini. Raccomandazioni all’uso. Reazioni avverse e trattamento*. Gruppo di lavoro SIRM-SIAARTI-SIN-AINR. Coordinatore O. Tamburrini. Omicron Editrice – Genova 2009; pp. 60-79.
11. Feltrin GP, Zandonà M, Borile V et al. Fondamenti sui mezzi di contrasto iodati e reazioni avverse. *Radiol Med* 2004;107 (Suppl 1 al N. 4): 8-31.
12. Briguori C. Selection of contrast media: current status of understanding. *G ItalCardiol* 2009; 10:79-87.

13. Persson PB, Hansell P, Liss P. Pathophysiology of contrast medium–induced nephropathy. *Kidney International*. 2005; 68:14–2214 Heyman SN, Rosen S, Rosemberger C. Renal parenchymal adaptation, and the pathogenesis of radiocontrast nephropathy. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2008; 3: 288-296.
14. Heyman SN, Rosen S, Rosemberger C. Renal parenchymal adaptation, and the pathogenesis of radiocontrast nephropathy. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2008; 3:288-296.
15. Tervahartiala P, Kivisaari L, Kivisaari R et al. Structural changes in the renal proximal tubular cells induced by iodinated contrast media. *Nephron* 1997; 76:96-102.
16. Humes HD, Hunt DA, White MD. Direct toxic effect of the radiocontrast agent diatrizoate on renal proximal tubule cells. *Am. J. Physiol*. 1987; 252:246-255.
17. Messana JM, Cieslinski DA, Humes HD. Comparison of toxicity of radiocontrast agents to renal tubule cells in vitro. *Ren. Fail*. 1990; 12:75-82.
18. Heyman SN, Reichman J, Brezis M. Pathophysiology of contrast nephropathy: a role for medullary hypoxia. *Invest. Radiology* 1999; 34:685-697.
19. Leyssac PP, Holstein-Rathlou NH, Skott O. Renal blood flow, early distal sodium, and plasma renin concentration during osmotic diuresis. *Am.J. Physiol.Regul. Integr. Physiol*. 2000; 279: R1268- R1276.
20. Liss P, Nygren A, Erikson U et al. Injection of low and iso-osmolar contrast medium decrease oxygen tension in the renal medulla. *Kidney Int*. 1998; 53: 698-702.
21. Magri P, Rao MA, Cangianiello S et al. Early impairment of renal hemodynamic reserve in patients with asymptomatic heart failure is restored by angiotensin II antagonism. *Circulation* 1998; 98: 2849-2854.
22. Earle KA, Mehrotra S, Dalton RN et al. Defective nitric oxide production and functional renal reserve in patients with type 2 diabetes who have microalbuminuria of african and asian compared with white origin. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:2125-2130.
23. Perticone F, Maio R, Tripepi G et al. Endothelial dysfunction and mild renal insufficiency in essential hypertension. *Circulation* 2004; 110:821-825.
24. 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; 267:119–128.
25. Davenport MS, Khalatbari S, Dillman JR et al. Contrast material-induced nephrotoxicity and intravenous low-osmolality iodinated contrast material. *Radiology* 2013; 267:94–105.
26. McDonald RJ, McDonald JS, Bida JP et al. Intravenous contrast material-induced nephropathy: causal or coincident phenomenon? *Radiology* 2013; 267:106–118.
27. McDonald JS, McDonald RJ, Carter RE et al. Risk of intravenous contrast material mediated acute kidney injury: a propensity score-matched study stratified by baseline-estimated glomerular filtration rate. *Radiology* 2014; 271:65-73.
28. Karlsberg RP, Dohad SY, Sheng R. Iodixanol Peripheral Computed Tomographic Angiography Study Investigator Panel. Contrast medium induced acute kidney injury: comparison of intravenous and intraarterial administration of iodinated contrast medium. *JVIR* 2011; 22:1159-1165.

29. Nyman U, Sterner G, Aspelin P. Intravenous contrast medium-induced acute kidney injury: from a feared complication to non-existence? *J Nephrol Transplant* 2018;2:1-8.
30. Rihal CS, Textor S, Grill DE et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002; 105: 2259-2264.
31. Meheran R, Aymong ED, Nikolsky E et al. A simple risk score for prediction of contrast induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *JACC* 2004; 44: 1393-1399.
32. Sudarsky D, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy in interventional cardiology. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2011; 4: 85-99.
33. Marenzi G, De Metrio M, Rubino M et al. Acute hyperglycemia and contrast – induced nephropathy in primary coronary intervention. *Am. Heart J.* 2010; 160: 1170- 1177.
34. Aslan G, Afsar B, Sagg AA et al. The effect of urine pH and uric acid levels on the development of contrast nephropathy. *Kidney blood Press Res* 2020; 45:131-141.
35. Asian G, Kim SJ, Choi D et al. Relation of homocysteinemia to contrast –induced nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2011; 108:1086 – 1091.
36. Sedhai YR, Golamari R, Timalisina S et al. Contrast-induced nephropathy after cardiac catheterization: culprts, consequences and predictors. *Am J Med Sci* 2017; 354: 462-466.
37. Patel K, King CA, Jovin IS. Angiotensin – converting enzyme inhibitors and their effects on contrast – induced nephropathy after cardiac catheterization or percutaneous coronary intervention. *Cardiov. Revas. Med.* 2011; 12:90-93.
38. Stacul F, Preda L, Agazzi A et al. Effect on renal function of an iso – osmolar contrast agent in patients with monoclonal gammopathies. *Eur Radiol* 2011; 21:63-69.
39. Stacul F, Bertolotto M, Thomsen Hs et al. Iodine-based contrast media, multiple myeloma and monoclonal gammopathies: literature review and ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. 2018; 28: 683-691.
40. Tsai TT, Patel UD, Chang TI. Contemporary incidence, predictors, and outcomes of acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary interventions: insights from the NCDR Cath-PCI registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2014; 7:1-9.
41. Mc Cullough P. Editorial: Contras-induced acute kidney injury: shifting from elective to urgent coronary intervention. *J. Interven. Cardiol.* 2010; 5: 467-469.
42. National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 39 S2: S1-S66.
43. Levey A, Stevens L, Schmid C et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150:604-612.
44. Cirillo M. Razionale, pregi e difetti della stima del filtrato glomerulare: equazione di Kockroft-Gault ed equazione MDRD. *Giornale It Nefrol* 2009; 26:310-317.
45. Davenport MS. Perazella MA, Yee J et al. Use of intravenous iodinated contrast media in patients with kidney disease: consensus statements from the American College of Radiology and the National Kidney Foundation. *Radiology* 2020; 294:660-668.

46. Gum HS, Dixon SR, Smith DE et al. Renal function-based contrast dosing to define safe limits of radiographic contrast media in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:907-914.
47. Laskey WK, Jenkins C, Selzer F et al. Volume to creatinine clearance ratio: a pharmacokinetically based risk factors for prediction of early creatinine increase after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:584-590.
48. Nyman U, Björk J, Apelin P et al. Contrast medium dose –to-GFR ratio: a measure to systemic exposure to predict contrast–induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *Acta Radiol* 2008; 49:658-667.
49. Stacul F, Van der Molen A, Reimer P et al. Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *Eur Radiol* 2011; 21: 2527-2541.
50. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P et al. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Section 4; Contrast – induced AKI *Kidney Int* 2012; 2:69–88.
51. Guastoni C, De Servi S. Fisiopatologia della nefropatia da mezzo di contrasto. *G Ital Cardiol* 2009; 10:73-78.
52. Heyman S, Rosen S, Khamaisi M et al. Reactive oxygen species and the pathogenesis of radiocontrast induced nephropathy. *Invest. Radiology* 2010; 45:188-195.
53. Hiremath S, Akbari A, Shabana W et al. Prevention of contrast-induced acute kidney injury: is simple oral hydration similar to intravenous? A systematic review of the evidence. *PLoS One* 2013, 8: e60009.
54. Agarwal SK, Mohareb S, Patel A et al. Systematic oral hydration with water is similar to parenteral hydration for prevention of contrast–induced nephropathy: an updated meta-analysis of randomized clinical data. *Open Heart* 2015; 2: e000317.
55. Nijssen EC, Rennenberg R, Netemans P et al. Prophylactic hydration to protect renal function from intravascular iodinated contrast material in patients at high risk of contrast – induced nephropathy (AMACING): a prospective, randomized, phase 3, controlled, open label non – inferiority trial. *Lancet* 2017; 389:1312-1322.
56. Caulfield JL, Singh JS, Wishnok JS et al. Bicarbonate inhibits N – nitrosation in oxygenated nitric oxide solutions. *J. Biol. Chem.* 1996; 271:2585-2586.
57. 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 *JACC* 2007; 49:1283-1288.
58. Masuda M, Yamada T, Mine T et al. Comparison of usefulness of sodium bicarbonate versus sodium chloride to prevent contrast induced nephropathy in patients undergoing an emergent coronary procedure. *Am. J. Cardiol.* 2007; 100:781-786.
59. 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; 115: 1211-1217.
60. 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. *JACC* 2008; 52: 599-604.

61. Brar S, Yuh-Jer Shen A, Jorgensen M et al. Sodium bicarbonate vs sodium chloride for the prevention of contrast medium induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography. *JAMA* 2008; 300: 1038-1046.
62. Meier PP, Gurm HS. Is simpler also better? Brief sodium bicarbonate infusion to prevent contrast induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2010; 105:1042-1043.
63. Zhang B, Liang L, Chen W et al. The efficacy of sodium bicarbonate in preventing contrast induced nephropathy in patients with pre-existing renal insufficiency: a meta-analysis. *BMJ Open* 2015; 5:e006989.
64. Weisbord SD, Gallagher M, Jneid H et al. Outcomes after angiography with sodium bicarbonate and Acetylcysteine. *NEJM* 2018; 378:603-614.
65. Thompson K, Razi R, Lee MS et al. Statin use prior to angiography for the prevention of contrast-induced acute kidney injury: a meta-analysis of 19 randomised trials. *Eurointervention* 2016; 12:366-374.
66. Marenzi G, Cosentino N, Werba J et al. A Meta-analysis of randomized controlled trials on statins for the prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients with and without acute coronary syndromes. *Int J Cardiol* 2015; 183:47-53.
67. Marenzi G, Ferrari C, Marana C 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*; 2012; 5: 90-97.
68. Briguori C, Visconti G, Focaccio A et al. Renal insufficiency after contrast media administration Trial II (REMEDIAL II) Renal Guard system in high risk patients for contrast induced acute kidney injury. *Circulation* 2011; 124:1260-1269.
69. Marenzi G, Laurio G, Campodonico J et al. Comparison of two hemofiltration protocols for prevention of contrast induced nephropathy in high risk patients. *Am J Med* 2006; 119:155-162.
70. Guastoni C, Bellotti N, Poletti F. et al. Continuous veno-venous hemofiltration after coronary procedures for the prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients with severe chronic renal failure. *Am J Cardiol* 2014; 113:588-592.
71. Marenzi G, Mazzotta G, Londrino F et al. Post procedural hemodiafiltration in acute coronary syndrome patients with associated renal and cardiac dysfunction undergoing urgent and emergency coronary angiography. *Catheter Cardiovasc Interv* 2015; 85:345-351.
72. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019; 40:87-165.

73. Guastoni C, De Servi S, D'Amico M. The role of dialysis in contrast-induced nephropathy: doubts and certainties. *J. Cardio Med* 2007; 8:549-557.
74. Cicin I, Erdogan B, Gulsen E et al. Incidence of contrast-induced nephropathy in hospitalized patients with cancer. *Eur Radiol* 2014; 24:184-190.
75. Sendur MAN, Aksoy S, Yaman S et al. Administration of contrast media just before cisplatin-based chemotherapy increases cisplatin-induced nephrotoxicity. *J BUON* 2013;18: 274-280.
76. Akgun H, Gonlusen G, Cartwright J Jr et al. Are gadolinium-based contrast media nephrotoxic? a renal biopsy study. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130:1354-1357.
77. Ledneva E, Karie S, Launay-Vacher V et al. Renal safety of gadolinium based contrast media in patients with chronic renal insufficiency. *Radiology* 2009; 250:618-628.
78. Swan SK, Lambrecht LJ, Townsend R et al. Safety and pharmacokinetic profile of gadobenate dimeglumine in subjects with renal impairment. *Invest Radiol* 1999; 34:443–448.
79. Berg KJ, Lundby B, Reinton V et al. Gadodiamide in renal transplant patients: effects on renal function and usefulness as a glomerular filtration rate marker. *Nephron* 1996; 72:212–217.
80. Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM et al. Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal- dialysis patients. *Lancet* 2000; 356:1000–1001.
81. Grobner T. Gadolinium a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:1104–1108.
82. Soyer P, Dohan A, Patkar D et al. Observational study on the safety profile of gadoterate meglumine in 35499 patients: the Secure Study. *J Magn Reson Imaging* 2017; 45:988-997.
83. Rydahl C, Thomsen HS, Marckman P. High prevalence of nephrogenic systemic fibrosis in chronic renal failure patients exposed to gadodiamide, a Gadodiamide (Gd)-containing magnetic resonance contrast agent. *Invest Radiol* 2008; 43:141-144
84. Thomsen HS, Morcos SK, Almen T et al. Nephrogenic systemic fibrosis and gadolinium-based contrast media: updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur Radiol* 2013; 23:307-318.
85. Murata N, Gonzales LF, Murata K et al. Macrocyclic and Other Non-Group 1 Gadolinium Contrast Agents Deposit Low Levels of Gadolinium in Brain and Bone Tissue : Preliminary Results From 9 Patients With Normal Renal Function. *Invest Radiol* 2016; 51:447–453.
86. McDonald RJ, McDonald JS, Kallmes DF et al. Gadolinium deposition in human brain tissues after contrast-enhanced MR imaging in adult patients without intracranial abnormalities. *Radiology* 2017; 285:546-554.
87. Schieda N, Blaichman JI, Costa AF et al. Gadolinium-based contrast agents in kidney disease: a comprehensive review and clinical practice Guideline issued by the Canadian associations of Radiologists. *Can Assoc Radiol J* 2018; 69:136-150.
88. Thomsen HS. ESUR guideline: gadolinium-based contrast media and nephrogenic systemic fibrosis. *Eur. Radiol.* 2007; 17: 2692-2696.