

## LANEFROPATIA DAMEZZO DI CONTRASTO

LUCIA STALTERI – GASPARE MARINELLO - GIOVANNI PUGLIESE – SALVATORE C. RUFFO - MAURIZIO VIRNUCCIO – SALVATORE VITTORIA - ANDREA STALTERI

Azienda Ospedaliera di Sciacca (AG) - Struttura Complessa di Nefrologia e Dialisi – - (Direttore: Dott. A. Stalteri)

[Radiocontrast-induced nephropathy]

### RIASSUNTO

La somministrazione di mezzo di contrasto è una causa frequente di insufficienza renale acuta (IRA) ospedaliera, che è associata con un incremento di morbilità e mortalità a breve e a lungo termine, oltre che con lievitazione dei costi assistenziali.

Benchè i soggetti con normale funzione renale generalmente non sono considerati a rischio, i pazienti con pre-esistente insufficienza renale hanno maggiore probabilità di andare incontro a tale complicanza. Tipicamente, la creatinina sierica ha un incremento a 48-72 ore dopo la somministrazione del contrasto, raggiunge il picco in 3a-5a giornata e ritorna ai valori basali dopo ulteriori 3-5 giorni.

Sono stati impiegati vari interventi terapeutici per prevenire la nefropatia da mezzo di contrasto (RCN): idratazione con soluzione salina, diuretici, mannitolo, calcio-antagonisti, teofilina, antagonisti dei recettori della endotelina, dopamina. Di tali tentativi terapeutici, soltanto la idratazione con salina ha mostrato efficacia nella prevenzione della RCN.

Più recentemente, sono stati testati il fenoldopam (agonista dei recettori DA-1), l'anti-ossidante N-acetil-cisteina, i mezzi di contrasto ipo- ed iso-osmolari, la emodialisi e la emofiltrazione.

Questa rassegna esamina gli interventi terapeutici e analizza alcuni dei recenti studi finalizzati alla prevenzione della IRA da RCN.

**Parole chiave:** Nefropatia da mezzo di contrasto, fenoldopam, N-acetil-cisteina, emofiltrazione, mezzi di contrasto iso-osmolari

### SUMMARY

Radiocontrast administration is a common cause of hospital-acquired acute renal failure. It is associated with significant in-hospital and long-term morbidity and mortality and increases the costs of medical care by at least extending the hospital stay. Although individuals with normal renal function generally are not considered to be at particular risk, patients with preexisting renal failure are much more likely to experience this complication after radiocontrast agent administration. Typically, serum creatinine levels begin to increase at 48 to 72 hours, peak at 3 to 5 days, and return to baseline within another 3 to 5 days.

A variety of therapeutic interventions, including saline hydration, diuretics, mannitol, calcium channel antagonists, theophylline, endothelin receptor antagonists, and dopamine, have been used in an attempt to prevent radiocontrast-induced nephropathy. Of these, saline hydration is the sole efficacious therapy to protect against radiocontrast-induced nephropathy. Recent advances have examined the impact of fenoldopam (dopamine-1 [DA-1] receptor; DA-1 agonist), the antioxidant N-acetylcysteine, iso-osmolar contrast agents, hemodialysis, and hemofiltration in ameliorating radiocontrast-induced nephropathy.

This review focuses on current interventions to ameliorate radiocontrast-induced acute renal failure and provides an analysis of some of the recent studies conducted to halt radiocontrast-induced nephropathy.

**Key words:** Radiocontrast-induced nephropathy, fenoldopam, N-acetylcysteine (NAC), ultrafiltration, isoosmolar agents

### Rassegna

Da un confronto tra la mortalità per cause cardiovascolari nella popolazione generale nel 1993 e la mortalità dei pazienti con malattia renale terminale in terapia sostitutiva negli anni 1994-1996 si riscontra che i tassi di mortalità nei soggetti dializzati sono 10-20 volte più elevati che nella popola-

zione generale nel gruppo di età' over 80 e fino a 500 volte maggiore nel gruppo di età' 25-34<sup>(1,2)</sup>.

Da ciò è derivato un incremento crescente delle procedure di rivascolarizzazione coronarica, carotidea e periferica nei pazienti con insufficienza renale. Non è completamente chiarito se tali pazienti siano buoni candidati per le procedure di rivascolarizzazione.

Da uno studio<sup>(3)</sup> di Rubenstein risulta che il successo della procedura di rivascolarizzazione coronarica fu inferiore nel gruppo di soggetti con IRC rispetto al gruppo di controllo; si riscontrarono inoltre un numero superiore di eventi cardiovascolari avversi nel gruppo di soggetti nefropatici. Quando i soggetti con shock cardiogenico vennero esclusi dalle analisi, il tasso di eventi cardiovascolari si ridusse del 6% anche se rimase molto alto nel gruppo di soggetti con IRC. In aggiunta i pazienti nefropatici hanno avuto necessità più di altri di trasfusioni di sangue e di reinterventi di chirurgia vascolare.

Il follow-up di questi pazienti ha dimostrato che nel gruppo di pazienti con IRC il tasso di eventi cardiovascolari era maggiore, i tassi di sopravvivenza e di sopravvivenza libera da eventi morbosi erano molto più bassi.

La tecnica che prevede il bypass coronarico (CABG) ha presentato un tasso di sopravvivenza a 2 anni maggiore rispetto alla angioplastica percutanea (PTCA) ed al posizionamento di Stent<sup>(4)</sup>.

Altri dati molto importanti sono risultati dallo studio BARI (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation)<sup>(5)</sup>: è stato osservato che tra i pazienti sottoposti ad intervento di rivascolarizzazione si è verificata una mortalità maggiore per i pazienti con associazione di IRC e diabete.

Importanza prognostica dell'Insufficienza renale acuta dopo un intervento di rivascolarizzazione coronarica percutanea<sup>(6)</sup>: pazienti che hanno avuto un IRA presentano maggiori complicazioni post-procedurali, il maggior numero di insuccessi e la più alta mortalità. Lo shock preprocedurale e l'insufficienza renale acuta sono stati ritenuti i predittori più importanti della mortalità in ospedale.

Nello studio di sopravvivenza, intesa come probabilità di vita libera da infarto del miocardio o morte, stratificata per la presenza o meno dell'evento insufficienza renale acuta, si è riscontrata una maggiore percentuale di sopravvissuti tra i soggetti che non avevano sviluppato IRA.

La nefropatia da mezzo di contrasto si instaura ex-novo o su una già deficitaria funzione renale dopo la somministrazione del mezzo di contrasto, senza che esistano altre possibili cause; viene definita da un aumento > del 25% rispetto ai valori di base o un aumento assoluto di 0.5 mg/dl della creatinina plasmatica; tale evento si verifica nel giro di 24-48 ore dall'esposizione al mezzo, la creatinina raggiunge il picco massimo di concentrazione nei 5-7 giorni successivi per ritornare nel range normale in 7-15 giorni<sup>(7)</sup>.

## Epidemiologia

Questa nefropatia si verifica in meno del 2% della popolazione generale, e nel 6,5% dei pazienti con insufficienza renale. E' la terza causa di insufficienza renale acquisita in ospedale, ma si verifica nel 50% dei pazienti con insufficienza renale e diabete mellito<sup>(8)</sup>.

## Fattori di rischio

I fattori che predispongono ad una "reazione nefrotossica" al mezzo di contrasto sono: l'insufficienza renale cronica, il diabete mellito con insufficienza renale, la deplezione del volume intravascolare, lo scompenso cardiaco congestizio, la sindrome nefrosica, il mieloma multiplo, l'ipotensione sistemica, farmaci nefrotossici, grandi quantitativi del mezzo di contrasto<sup>(9)</sup>.

## Patogenesi

Le teorie maggiormente accreditate riguardo la patogenesi<sup>(10)</sup> della nefropatia da mezzo di contrasto (Radio Contrast Nephropathy-RCN) considerano la **vasocostrizione renale**, mediata probabilmente da alterazioni dell'ossido nitrico e dell'endotelina, e l'**effetto tossico diretto** dell'agente di contrasto.

La vasocostrizione renale è mediata in parte dal rilascio contrasto-indotto di **endotelina** e **adenosina** e dall'elevata osmolalità dell'agente di contrasto. E' possibile che la riduzione del flusso ematico midollare (ischemia midollare) sia il primo momento patogenetico.

Come emerge da diversi studi, la somministrazione del mezzo di contrasto da sola non è in grado di determinare l'IRA, è necessaria una predisposizione, un substrato patologico dato da un alterato pattern di rilascio dell'ossido nitrico. Tale alterazione si riscontra in patologie come il diabete mellito, lo scompenso cardiaco e l'insufficienza renale cronica.

Un altro aspetto considerato è che l'**insulto tubulare**, insieme al rilascio di radicali liberi dell'ossigeno e alla ridotta attività di enzimi antiossidanti, sia l'evento primario. Studi su modelli animali suggeriscono come la ridotta attività degli enzimi antiossidanti possa spiegare il rischio aumentato di ipovolemia.

Ancora, la ridotta attività enzimatica antiossidativa giustificerebbe l'effetto protettivo dell'acetilcisteina.

## Strategie per la prevenzione della nefropatia da mezzo di contrasto

- Dopamina
- Teofillina
- Peptide natriuretico atriale
- Fenoldopam
- Soluzione salina per via ev
- Furosemide
- Mannitolo
- Mezzi di contrasto ipoosmolali
- N-Acetylcisteina
- Emodialisi

### Dopamina

La dopamina a basse dosi è un vasodilatatore renale ed è efficace anche nei pazienti con insufficienza renale cronica. Tale proprietà della dopamina ha creato delle aspettative per la sua potenziale capacità nel prevenire la nefropatia da mezzo di contrasto, ma studi clinici hanno evidenziato risultati contrastanti. Sebbene sembra che la dopamina riduca il rischio di RCN in pazienti non diabetici, paradossalmente essa fu associata con un'aumentata incidenza di casi di RCN in pazienti diabetici<sup>(11)</sup>.

Fu condotto uno studio su pazienti con insufficienza renale che dovevano sottoporsi ad intervento di angioplastica coronarica per valutare:

- l'efficacia della **dopamina** ed aminofillina nel prevenire la RCN;
- l'efficacia della **dopamina nella terapia dei pazienti** che hanno sviluppato la RCN dopo l'esposizione al mezzo di contrasto durante la angioplastica coronarica, effettuato su pazienti con insufficienza renale.

Si trassero le seguenti conclusioni<sup>(12)</sup>:

differenza significativa dell'incidenza della RCN nei pazienti che ricevevano la soluzione salina (30% dei casi) rispetto ai pazienti che ricevevano la dopamina + salina (50% dei casi) o l'aminofillina + salina (35% dei casi).

per una maggiore percentuale di pazienti trattati con dopamina si è resa necessaria la **terapia dialitica**.

I pazienti che hanno sviluppato la RCN e sono stati trattati con basse dosi di dopamina (2.5 mg/kg/min) presentavano **un picco maggiore di creatininemia**, un **decorso più prolungato** ed una **più lunga ospedalizzazione** rispetto ai pazienti trattati con la salina. Dei pazienti trattati con la dopamina,

4 hanno avuto bisogno di **emodialisi** seppure di breve durata.

Nei pazienti con insufficienza renale che si devono sottoporre ad angioplastica coronarica, nè la dopamina nè l'aminofillina danno dei benefici nel prevenire la RCN paragonate alla soluzione salina. Dopo lo sviluppo della RCN la dopamina sembra avere un effetto deleterio sul recupero funzionale.

Sono necessarie più evidenze cliniche prima di raccomandare l'uso della dopamina nella routine, e non dovrebbe essere usata nella prevenzione della RCN in pazienti diabetici.

### Peptide natriuretico atriale

Il peptide natriuretico atriale (anaritide) è stato considerato nella profilassi di pazienti ad alto rischio, visto che la sua somministrazione in animali con RCN aveva portato dei benefici.

In uno studio multicentrico, prospettico, in doppio-cieco, randomizzato con placebo, non venne osservato **alcun beneficio**<sup>(13)</sup>: a 247 pazienti, con una creatinina plasmatica maggiore di 1.8 mg/dl o compresa tra 1.5 ed 1.8 mg/dl, che dovevano sottoporsi ad interventi con l'uso di contrasto, vennero assegnate in maniera random dosi di placebo e dosi di anaritide 30 minuti prima e continuate per 30 minuti dopo la procedura. La somministrazione di anaritide endovenosa prima e durante il radiocontrasto non ridusse l'incidenza della RCN nei pazienti con preesistente insufficienza renale cronica, sia che avessero il diabete o meno.

### Fenoldopam

Recentemente sono state studiate ulteriori strategie terapeutiche atte a prevenire la RCN tra cui la somministrazione di un **agonista recettoriale della dopamina-1** (FENOLDOPAM). La somministrazione di mezzo di contrasto induce un aumento transitorio del flusso renale plasmatico, seguito da una vasocostrizione prolungata.

Questa fase di vasocostrizione è accompagnata da un decremento del GFR. La stimolazione non selettiva del recettore dopaminergico (DA) è nota incrementare il flusso plasmatico renale ed il GFR. Studi clinici testimoniano che non c'è effetto protettivo del DA alla somministrazione del mezzo di contrasto. Tale mancanza si può ricollegare alla stimolazione adrenergica non specifica da parte di DA.

Le ipotesi sull'**agonista recettoriale selettivo DA-1** portano avanti il concetto che tale molecola

“attutirebbe” il declino del RBF e del GFR che segue l’infusione del mezzo di contrasto<sup>(14)</sup>.

FENOLDOPAM è un vasodilatatore derivato dalla modificazione della struttura fenetilaminica della dopamina<sup>(15)</sup>. E’ un agonista specifico DA-1 ed anche ad alte dosi, è privo di effetti DA-2 mediati, -adrenegici, o -adrenergici e per questo libero da effetti non desiderati che accompagnano agenti meno selettivi come la dopamina. Fenoldopam induce vasodilatazione renale. Gli effetti renali di fenoldopam comprendono una riduzione della resistenza vascolare renale e un aumento del flusso plasmatico verso la midollare esterna, aumento del GFR, ed aumento dell’escrezione urinaria di sodio e acqua. Per tali motivi molte attese vennero poste sull’impiego del fenoldopam nella prevenzione della RCN.

Tuttavia, secondo un recente trial<sup>(16)</sup> (CONTRAST) controllato e randomizzato, effettuato su 315 pazienti con clearance della creatinina < 60 ml/min, fu somministrato in maniera casuale fenoldopam mesylate o placebo, da un’ora prima a 12 ore dopo l’angiografia. Da questo studio è emerso che, per quello che riguarda il primo end-point (sviluppo della RCN) questo si è verificato nel 33.6% dei soggetti che hanno ricevuto fenoldopam, e nel 30.1% di coloro che hanno ricevuto il placebo. Si sono verificati anche degli episodi di ipotensione grave con tachicardia importante tali da interrompere la somministrazione di fenoldopam.

La conclusione dello studio CONTRAST fu che Fenoldopam **non è efficace** nel prevenire un ulteriore declino della funzione renale in soggetti con IRC che ricevono mezzo di contrasto. Per cui fenoldopam non dovrebbe essere usato come misura profilattica allo scopo di prevenire la nefropatia da mezzo di contrasto.

### Salina endovenosa, furosemide e mannitolo

Il razionale dell’idratazione trova la sua spiegazione nei seguenti meccanismi:

- riduzione della attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone;
- downregulation del feedback tubulo-glomerulare;
- aumento della diuresi e della escrezione di sodio;
- diluizione del mezzo di contrasto e prevenzione della vasocostrizione corticale;
- prevenzione dell’ostruzione tubulare e riduzione dell’endotelina e dei mediatori vasocostrittori.

L’idratazione con salina può recare enorme beneficio. A paragone, il ruolo del Mannitolo e di altri vasodilatatori renali in questo campo è incerto. Il trial randomizzato dedicato a questo problema prevedeva 78 pazienti con IRC stabile (concentrazione plasmatica media di creatinina di 2.1 mg/dl) che dovevano essere sottoposti ad angiografia coronarica. Vennero studiati con l’assegnazione di tre terapie diverse (non c’era gruppo di controllo)<sup>(17)</sup>:

- salina ipotonica (0.45%) alla velocità di 1 ml/kg/h per 12 ore prima e 12 ore dopo l’angiografia;
- salina ipotonica (0.45%) più 25 g di mannitolo infusi per via endovenosa durante l’ora precedente la procedura;
- salina ipotonica (0.45%) più 80 mg di furosemide infusi per via endovenosa nei 30 minuti precedenti l’angiografia.

L’incidenza dell’IRA risultò **più bassa** nel gruppo trattato con la salina soltanto. Il **mannitolo** non fu di **alcun beneficio**, mentre la **furosemide** accrebbe leggermente il rischio di RCN.

Uno studio successivo<sup>(18)</sup> chiarì che non esisteva alcun vantaggio nell’utilizzo della soluzione salina ipotonica (0,45 %) rispetto alla soluzione isotonica (0,9 %).

### Mezzi di contrasto

IOCM	290 mOsm/Kg H <sub>2</sub> O Blood (285-295 mOsm/Kg H <sub>2</sub> O)	
	290 mOsm/Kg H <sub>2</sub> O	Visipaque (iodixanol) 320 mg I/mL
	600 mOsm/Kg H <sub>2</sub> O	Ioxaglate 320 mg I/mL
	620 mOsm/Kg H <sub>2</sub> O	Iomeprol 350 mg I/mL
	702 mOsm/Kg H <sub>2</sub> O	Ioversol 320 mg I/mL
	770 mOsm/Kg H <sub>2</sub> O	Iopromide 370 mg I/mL
LOCM	780 mOsm/Kg H <sub>2</sub> O	Iohexol 350 mg I/mL
	796 mOsm/Kg H <sub>2</sub> O	Iopamidol 370 mg I/mL
	810 mOsm/Kg H <sub>2</sub> O	Iopentol 350 mg I/mL
	915 mOsm/Kg H <sub>2</sub> O	Iobitridol 350 mg I/mL
HOCM	2000+ mOsm/Kg H <sub>2</sub> O	Iodizolatoate 76% 370 mg I/mL
	2130+ mOsm/Kg H <sub>2</sub> O	Ioxahalamate 350 mg I/mL

Tab. 1: Osmolalità dei mezzi di contrasto

Uno studio<sup>(19)</sup> condotto su 129 pazienti, randomizzato, in doppio cieco, prospettico, multicentrico, ha paragonato gli effetti di un mezzo iso-osmolale, dimerico, nonionico, lo **iodixanol** con quelli di **iohexol**, mezzo ionico, ipo-osmolale, monomero. I pazienti coinvolti nello studio erano diabetici, con valori di creatininemia compresi tra 1.5 e 3.5 mg/dl, che dovevano sottoporsi ad angiografia coronarica

od aortofemorale. L'**end-point** primario era il picco dell'incremento della creatininemia tra il giorno zero (quando veniva somministrato il mezzo di contrasto) ed il 3° giorno. Gli **end-point secondari** erano il numero di pazienti con un picco di incremento di almeno 0.5 mg/dl, il numero di pazienti con un picco di incremento di 1 mg/dl nei primi 3 giorni, il "riassestamento" dei valori di creatininemia nei giorni 0-7. Iodixanol indusse un incremento medio dei valori di creatininemia significativamente inferiore rispetto a iohexol. Il picco di incremento della creatinina sierica entro tre giorni dalla somministrazione del contrasto fu di **0.13 mg/dl** con lo iodixanol, mentre con iohexol fu di **0.55 mg/dl**. Gli end-point secondari ancora dimostrarono che lo iodixanol era significativamente meno nefrotossico dello iohexol.

Ma il risultato più rilevante è stato quello dell'incidenza della nefropatia da mezzo di contrasto con un valore del **3%** per lo **iodixanol**, in confronto al gruppo trattato con iohexol del **26%**.

L'utilizzo di iodixanol da solo riesce ad eliminare molti degli effetti avversi o dei problemi logistici che si creano quando vengono usati protocolli farmacologici per la profilassi della prevenzione della nefropatia da contrasto. Per questo motivo, la probabilità che la nefropatia si sviluppi in pazienti ad alto rischio sembra significativamente ridotta quando viene usato lo iodixanol a sostituire un mezzo ipo-osmolale.

Da uno studio<sup>(20)</sup> emerge che le differenze per quello che riguarda l'insorgenza o meno della RCN sono poco evidenti, ponendo a confronto le due tecniche di imaging usate per lo studio della stenosi dell'arteria renale: la TC angiografia intravenosa e la angiografia per sottrazione digitale intraarteriosa; per cui la tecnica consigliata è la meno invasiva: la CTA.

## N-acetylcysteina

La n-acetylcysteina è una forma modificata dell'aminoacido cisteina, nel quale l'atomo di azoto del gruppo aminico è attaccato al gruppo acetile<sup>(21)</sup>.

### Azioni biologiche di NAC

Il primo utilizzo terapeutico di NAC è stato quello di agente **mucolitico**. La sostanza funziona perchè interviene rompendo i legami sulfidrilici tra i glicopeptidi nel muco.

Un ruolo più "clinico" è stato assegnato a NAC nel trattamento dell'**overdose** da acetaminofe-

ne. Acetaminofene viene metabolizzato dal fegato, col risultato della produzione di n-acetyl benzoquinone-imina, che conduce alla deplezione epatica di glutatione. La somministrazione di NAC rifornisce le riserve di glutatione e riduce le lesioni epatiche.

L'interesse verso NAC nella prevenzione della nefropatia da contrasto fu fortemente stimolato da Tepel<sup>(22)</sup>.

Sono state considerate le proprietà antiossidanti di NAC. Lo stress ossidativo si verifica per uno squilibrio tra i ROS ed i sistemi antiossidanti dell'organismo. NAC è un componente dell'ampio gruppo di farmaci antiossidanti. Gli effetti antiossidanti di NAC possono essere direttamente collegati al farmaco stesso o all'induzione secondaria di glutatione. Tra gli effetti diretti la reazione con i radicali idrossilici risulta nella loro inattivazione.

Sono stati avviati numerosissimi studi in proposito, alcuni con risultati favorevoli all'uso di NAC nella profilassi della RCN, altri contrari. Su questi studi sono state condotte delle metaanalisi.

La **prima meta-analisi**<sup>(23)</sup>: gli studi considerati per l'inclusione nell'analisi erano in doppio cieco e trial controllati randomizzati che si avvalevano dell'uso di NAC per la prevenzione di RCN in adulti con IRC. Vennero considerati 8 studi pubblicati nella versione full-text per l'analisi primaria. Altri 4 studi pubblicati come abstract furono inclusi nell'analisi di sensibilità. Analisi primaria: il numero totale dei pazienti era di 885. Il gruppo di pazienti che utilizzò NAC presentò 35 casi di RCN su 444 pazienti a cui venne somministrato NAC, mentre quello di controllo ne dimostrò 82 casi su 441. Il tasso di incidenza di RCN nel gruppo di controllo era di 18.5%; il rischio relativo associato all'uso di NAC era 0.41. Analisi di sensibilità: vennero effettuate diverse analisi; nella seconda il rischio relativo era 0.44; nella terza analisi l'incidenza della RCN nel gruppo di controllo era del 18%, il rischio relativo per la RCN associata all'uso di NAC era 0.55. I risultati di questa metaanalisi suggeriscono che NAC previene la RCN nei soggetti con IRC.

La **seconda meta-analisi**<sup>(24)</sup>: ha utilizzato trial randomizzati controllati che paragonavano l'uso dell'acetylcysteina e dell'idratazione con la sola idratazione per prevenire la nefropatia da contrasto nei pazienti con IRC. Sono stati utilizzati sette trial comprendenti 805 pazienti secondo i criteri di inclusione e analizzati.

L'incidenza della RCN variava tra l'8% ed il 28%. La somministrazione di NAC e l'idratazione paragonate all'uso della sola idratazione ridussero

il rischio relativo della RCN del 56% nei pazienti con IRC.

La **terza meta-analisi**<sup>(25)</sup>: è stata intrapresa un'analisi sistematica dei pazienti e degli studi per scoprire le possibili spiegazioni alle incongruenze sul tema proposto. Sono stati utilizzati solo trial prospettici controllati sull'uso dell'acetylcysteina per via orale. La ricerca si è basata su 18 trial clinici che utilizzavano NAC per prevenire RCN, 16 dei quali soddisfavano i criteri della ricerca.

Questa analisi sistematica suggerisce che, attualmente, non c'è una risposta conclusiva al quesito: l'uso di NAC prima dell'uso di mezzi di contrasto riduce l'incidenza della RCN? L'analisi suggerisce che c'è una sostanziale variabilità interstudio degli effetti stimati.

Tale analisi afferma che il ruolo di NAC deve essere ancora definito. L'analisi di meta-regressione ha individuato alcuni studi e caratteristiche dei pazienti che possono in parte spiegare l'eterogeneità: il tempo della somministrazione della acetylcysteina, l'età avanzata, la presenza del diabete mellito, il volume ed il tipo del mezzo di contrasto.

Vista la notevole divergenza dei risultati pubblicati, è difficile sintetizzare una indicazione fortemente basata sull'evidenza per l'uso di NAC nella prevenzione della RCN.

NAC è efficace nel prevenire RCN in pazienti adulti con insufficienza renale cronica che si sottopongono a procedure che presuppongono la somministrazione di mezzi di contrasto iodinati.

Fino al momento in cui verranno pubblicati studi definitivi che valutano l'efficacia di NAC, l'uso comunemente diffuso di NAC è ritenuto probabilmente appropriato perché:

- 1) non esiste altro farmaco efficace;
- 2) NAC non è costoso;
- 3) è sicuro;
- 4) ben tollerato.

## **Emodialisi**

L'emodialisi profilattica è stata suggerita come misura in grado di ridurre il rischio di RCN rimuovendo il mezzo di contrasto dal circolo.

Molti studi invece non vedono alcun beneficio in tale misura preventiva.

Uno studio<sup>(26)</sup> condotto per valutare l'influenza dell'emodialisi sulla farmacocinetica del mezzo di contrasto nonionico iopentolo e sulla nefropatia conseguente nei pazienti a rischio che si dovevano sottoporre ad angiografia, ha dimostrato che *l'emo-*

*dialisi rimuove efficacemente il mezzo di contrasto, ma non influenza l'incidenza della nefropatia.*

In questo studio si è evidenziato che circa 1/3 della dose del mezzo di contrasto somministrata è stata eliminata attraverso la tecnica dialitica. Il trattamento emodialitico può non avere un'influenza positiva sull'andamento della funzione renale e non ridurre l'incidenza della RCN nei pazienti con insufficienza renale cronica.

Secondo un altro studio randomizzato<sup>(27)</sup>, che ha messo a confronto la capacità di differenti tecniche dialitiche di rimuovere il mezzo di contrasto, la tecnica migliore è risultata essere la **emodiafiltrazione, che ha consentito un tasso di estrazione di mezzo di contrasto dell'82% in confronto al 62-64% dell'emodialisi e della emofiltrazione.**

Uno studio<sup>(28)</sup> recente ha paragonato il ruolo dell'emofiltrazione con l'idratazione per mezzo della soluzione salina, nel prevenire l'insorgenza della nefropatia in soggetti con insufficienza renale cronica.

Come risultato, l'incremento della concentrazione sierica della creatinina di > del 25% dai valori di base dopo la procedura contrastografica si verificò meno frequentemente tra i pazienti "emofiltrati" rispetto a quelli non sottoposti a tale tecnica (5% vs. 50%). La emofiltrazione periprocedurale sembra efficace nel prevenire il declino della funzione renale dovuto alla nefropatia da mezzo di contrasto ed è associata con una prognosi a breve ed a lungo termine migliore.

## **Conclusioni**

⇔ La RCN presenta un'incidenza < 2%, nella popolazione generale, con un notevole incremento nei soggetti a rischio (IRC, diabetici con nefropatia, ipovolemici).

⇔ La RCN ha un valore prognostico negativo nel periodo peri-operatorio e nel lungo termine, con cospicui riflessi negativi su morbilità e mortalità.

⇔ Tra le strategie proposte per prevenire la RCN, in atto l'idratazione peri-operatoria va sicuramente effettuata (con criterio e prudenza)

⇔ L'uso di NAC, fino a conferme definitive, può essere continuato, considerato il basso costo e l'assenza di effetti collaterali;

⇔ Fra i mezzi di contrasto potrà essere utilizzato lo IODIXANOL, unico prodotto iso-osmolare (anche per questo in attesa di conferme);

⇔ Per soggetti ad elevato rischio di IRA, l'uso della emofiltrazione/emodiafiltrazione peri-

operatoria, ad alta complessità organizzativa e ad alti costi, può essere ragionevolmente presa in considerazione;

⇔ Porre particolare cura nella valutazione rischio/beneficio della somministrazione di mezzo di contrasto ai soggetti ad alto rischio di IRA.

## Appendice

### Protocollo di Tepel modificato

- Idratazione preventiva con soluzione fisiologica (1 ml/Kg/ora per 12 ore prima – e per 6 ore dopo la somministrazione del contrasto;
- Apporto di acqua per OS ad libitum (tranne che nelle 4 ore pre-procedura o se controindicato;
  - Acetilcisteina orale 600 mg al di' x 2 giorni (nel giorno precedente e nel giorno della procedura) (ore 8-20-8-procedura-20;
  - Controllo creatinemia basale, a 24 ore, a 48 ore e al giorno 7;
  - Sospensione antidiabetici orali (se in uso) dal giorno della procedura;
  - Sospensione diuretici e ACE-I (se in uso) a giudizio dei curanti, dal giorno precedente della procedura.

### Protocollo rapido di Baker<sup>(29)</sup>

- Acetilsteina E.V. (Hidonac FL. 5 G) 150 mg/Kg in Sol. Fisiologica in 60 minuti prima della procedura, seguita da 50 mg/Kg in Sol. Fisiologica nelle 4 ore seguenti;
- Idratazione con soluzione fisiologica (1 ml/Kg/ora per 12 ore).

## Bibliografia

- 1) Atti della I Conferenza Internazionale sulla Epidemiology of Cardiovascular Disease in the United States Peter W.F. Wilson, MD, and Bruce F. Culleton, MD American Journal of Kidney Diseases, Vol 32, No 5, Suppl 3 (November), 1998: pp S56-S65.
- 2) *Clinical Epidemiology of Cardiovascular Disease in Chronic Renal Disease* Robert N. Foley, MB, Patrick S. Parfrey, MD, and Mark J. Sarnak, MD American Journal of Kidney Diseases, Vol 32, No 5, Suppl 3 (November), 1998: pp S112-S119.
- 3) Mark H. Rubenstein, MD; Lari C. Harrell, MS; Boris V. Sheynberg, MD; Heribert Schunkert, MD; Hasan Bazari, MD; Igor F. Palacios, MD *Are Patients With Renal Failure Good Candidates for Percutaneous Coronary Revascularization in the New Device Era?* (Circulation. 2000; 102: 2966-2972).
- 4) Charles A. Herzog, MD; Jennie Z. Ma, PhD; Allan J. Collins, MD *Comparative Survival of Dialysis Patients in the United States After Coronary Angioplasty, Coronary Artery Stenting, and Coronary Artery Bypass Surgery and Impact of Diabetes* (Circulation. 2002; 106: 2207-2211).
- 5) L.A. Szczech, MD, MSCE; P.J. Best, MD; E. Crowley, PhD; M.M. Brooks, PhD; P.B. Berger, MD; V. Bittner, MD; B.J. Gersh, MD; R. Jones, MD; R.M. Califf, MD; H.H. Ting, MD; P.J. Whitlow, MD; K.M. Detre, PhD; D. Holmes, MD; *for the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators Outcomes of Patients With Chronic Renal Insufficiency in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation* (Circulation. 2002; 105: 2253-2258).
- 6) Charanjit S. Rihal, MD; Stephen C. Textor, MD; Diane E. Grill, MS; Peter B. Berger, MD; Henry H. Ting, MD; Patricia J. Best, MD; Mandeep Singh, MD; Malcolm R. Bell, MD; Gregory W. Barsness, MD; Verghese Mathew, MD; Kirk N. Garratt, MD; David R. Holmes, Jr, MD *Incidence and Prognostic Importance of Acute Renal Failure After Percutaneous Coronary Intervention* (Circulation. 2002; 105: 2259-2264).
- 7) Parfrey, PS, Griffiths, SM, Barrett, BJ, et al. *Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study* [see comments]. N Engl J Med 1989; 320:143.
- 8) Charanjit S. Rihal, MD; Stephen C. Textor, MD; Diane E. Grill, MS; Peter B. Berger, MD; Henry H. Ting, MD; Patricia J. Best, MD; Mandeep Singh, MD; Malcolm R. Bell, MD; Gregory W. Barsness, MD; Verghese Mathew, MD; Kirk N. Garratt, MD; David R. Holmes, Jr, MD *Incidence and Prognostic Importance of Acute Renal Failure After Percutaneous Coronary Intervention* (Circulation. 2002; 105: 2259-2264).
- 9) Mc Cullough et al. Am.J. Med 1997; 103-375.
- 10) Wang, A, Holclaw, T, Bashore, TM, et al. *Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism*. Kidney Int 2000; 57: 1675.
- 11) Sean W. Murphy, Brendan J. Barrett, and Patrick S. Parfrey *Contrast Nephropathy* J Am Soc Nephrol 11: 177-182, 2000.
- 12) Andrea S. Abizaid, MD, Chester E. Clark, MD, Gary S. Mintz, MD, Stefan Dosa, MD, Jeffrey J. Popma, MD, Augusto D. Pichard, MD, Lowell F. Satler, MD, Margaret Harvey, MS, Kenneth M. Kent, MD, and Martin B. Leon, MD *Effects of Dopamine and Aminophylline on Contrast-Induced Acute Renal Failure After Coronary Angioplasty in Patients With Preexisting Renal Insufficiency* Am J of Cardiology Vol. 83 January 15, 1999.
- 13) Kurnik, BR, Allgren, RL, Genter, FC, et al. *Prospective study of atrial natriuretic peptide for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy*. Am J Kidney Dis 1998; 31:674
- 14) Bakris GL, Lass NA, Glock D. *Renal hemodynamics in radiocontrast medium-induced renal dysfunction: A role for dopamine-1 receptors*. Kidney International. 56(1): 206-10, 1999.
- 15) Arif Asif, MD, and Murray Epstein, MD *Prevention of Radiocontrast-Induced Nephropathy* Am J Kidney Dis 44: 12-24.
- 16) Gregg W Stone, Peter A McCullough, James A Tumlin, Norman E Lepor, Hoomann Madyoon, Patrick Murray, Andrew Wang, Alan Chu, Gary L Schaer, Melissa

- Stevens, Robert L Wilensky, William W O'Neill  
*Fenoldopam Mesylate for the prevention of contrast-induced nephropathy* JAMA2003; 290: 2284-2291.
- 17) Solomon, R, Werner, C, Mann, D, et al. *Effects of saline, mannitol, and furosemide on acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents.* N Engl J Med 1994; 331:1416.
- 18) Christian Mueller, Gerd Buerkle, Heinz J Buettner, Jens Petersen, Andrè P Perruchoud, Urs Eriksson, Stephan Marsch, Helmut Roskamm, *Prevention of contrast media associated nephropaty* Arch Intern Med.2002; 162: 329-336.
- 19) Peter Aspelin, M.D., Ph.D., Pierre Aubry, M.D., Sven-Göran Fransson, M.D., Ph.D., Ruth Strasser, M.D., Ph.D., Roland Willenbrock, M.D., and Knut Joachim Berg, M.D., Ph.D., for the NEPHRIC Study *Investigators Nephrotoxic Effects in High-Risk Patients Undergoing Angiography* N Engl J Med 2003; 348: 491-9.
- 20) Volkmar Lufft, MD, Linda Hoogestraat-Lufft, MD, Lu'der M. Fels, PhD, Daniel Egbeyong-Baiyee, MD, Gunter Tusch, PhD, Michael Galanski, MD and Christoph J. Olbricht, MD *Contrast Media Nephropathy: Intravenous CT Angiography Versus Intraarterial Digital Subtraction Angiography in Renal Artery Stenosis: A Prospective Randomized Trial* American Journal of Kidney Diseases, Vol 40, No 2 (August), 2002; pp 236-242.
- 21) Steven Fishbane, John H. Durham, Kevin Marzo, and Michael Rudnick *N-Acetylcysteine In The Prevention Of Radiocontrast-Induced Nephropathy* J Am Soc Nephrol 15: 251–260, 2004.
- 22) *Prevention Of Radiographic-Contrast-Agent-Induced Reductions In Renal Function By Acetylcysteine* Martin Tepel, Marcus Van Der Giet, Carola Schwarzfeld , Ulf Laufer ,Dieter Liermann , And Walter Zidek N Engl J Med 2000; 343: 180-4.
- 23) Alvaro Alonso, MD, Joseph Lau, MD, Bertrand L. Jaber, MD, Andrew Weintraub, MD, and Mark J. Sarnak, MD *Prevention of Radiocontrast Nephropathy With N-Acetylcysteine in Patients With Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials* American Journal of Kidney Diseases, Vol 43, No 1 (January), 2004; pp 1-9.
- 24) Rainer Birck, Stefan Krzossok, Florian Markowetz, Peter Schnülle, Fokko J van der Woude, Claude Braun *Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis* Lancet 2003; 362: 598–603.
- 25) Abhijit V. Kshirsagar, Charles Poole, Amy Mottl, David Shoham, Nora Franceschini, Gail Tudor, Malay Agrawal, Cindy Denu-Ciocca, E. Magnus Ohman, and William F. Finn *N-Acetylcysteine for the Prevention of Radiocontrast Induced Nephropathy: A Meta-Analysis of Prospective Controlled Trials* J Am Soc Nephrol 15: 761–769, 2004.
- 26) Thomas Lehnert, Erich Keller, Klaus Gondolf, Tanja Schaffner, Hermann Pavenstadt and Peter Schollmeyer *Effect of haemodialysis after contrast medium administration in patients with renal insufficiency* Nephrol Dial Transplant (1998) 13: 358–362.
- 27) Ralf Schindler, Carsten Stahl, Stephan Venz, Klaus Ludat, Werner Krause, Ulrich Frei. *Removal of contrast media by different extracorporeal treatments* NDT 2001 16:1471-1474.
- 28) Giancarlo Marenzi, M.D., Ivana Marana, M.D., Gianfranco Lauri, M.D., Emilio Assanelli, M.D., Marco Grazi, M.D., Jeness Campodonico, M.D., Daniela Trabattoni, M.D., Franco Fabbicocchi, M.D., Piero Montorsi, M.D., and Antonio L. Bartorelli, M.D. *The Prevention of Radiocontrast-Agent-Induced Nephropathy by Hemofiltration* N Engl J Med 2003; 349: 1333-40.
- 29) *A Rapid Protocol for the Prevention of Contrast-Induced Renal Dysfunction: The RAPPID Study* Christopher S. R. Baker, PHD, MRCP, Andrew Wragg, MRCP, Sanjay Kumar, MRCP, Rodney De Palma, Laurence R. I. Baker, MD, FRCP, Charles J. Knight, MD, MRCPACC Vol. 41, No. 12, 2003 June 18, 2003: 2114–8.

Request reprints from:

Dott. ANDREA STALTERI

Struttura Complessa di Nefrologia e Dialisi

Azienda Ospedaliera di Sciacca

Via Pompei

92019 Sciacca (AG)

(Italy)