

# **PREVENZIONE DELLE REAZIONI AVVERSE**

## **AI MEZZI DI CONTRASTO**

### **ENDOVASCOLARI**

*Il seguente protocollo di **Prevenzione delle reazioni avverse ai mezzi di contrasto endovascolari** è stato stilato in accordo con quello in uso presso l'ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda di Milano.*

*Data la elaborazione: 5 aprile 2008*

*Data corrente revisione: 1 dicembre 2013*

*Data prossima revisione: 1 dicembre 2017*

### 1. Oggetto e scopo

La presente procedura è destinata a stabilire criteri precisi per consentire una gestione corretta e il più possibile sicura della esecuzione di metodiche che prevedano la somministrazione endovascolare di Mezzi di Contrasto (iodati o a base di Gadolinio). Si articola in tre parti: nella prima vengono prese in considerazione le reazioni avverse di tipo allergico immediate e ritardate per definire linee guida metodologiche per la profilassi e la terapia in pazienti con sospetta o accertata allergia o con rischio di reazioni avverse ai MDC, utilizzati per l'esecuzione di indagini diagnostiche o diagnostiche/terapeutiche, presso le S.C. di Emodinamica, Neuroradiologia, Neuroradiologia Interventistica, Radiologia e Radiologia Interventistica dell'A.O. Ospedale Niguarda Ca' Granda. Nella seconda parte vengono prese in considerazione le reazioni organo specifiche soprattutto quelle a carico del rene e vengono stabiliti criteri precisi per identificare i pazienti a rischio, classificare il grado di compromissione renale e il rischio relativo in base al quale mettere a punto il trattamento pre-infusione di MDC e la successiva necessità di monitoraggio e terapia. Nella terza sezione vengono stabiliti i criteri di identificazione e trattamento dello stravasato di mezzo di contrasto.

### 2. Campo di applicazione

La presente procedura si applica a tutti i pazienti con sospetta o accertata allergia o con rischio di reazioni avverse organo-specifiche ai MDC iodati ed ai MDC contenenti Gadolinio, dal momento della prescrizione dell'indagine diagnostica o diagnostico/terapeutica, fino alla dimissione dalla Struttura erogatrice della prestazione.

### 3. Responsabilità

Il Medico prescrittore dell'esame:

- verifica l'idoneità del paziente all'esame stesso, in termini di possibili reazioni avverse, in base all'anamnesi di pregresse reazioni avverse al mezzo di contrasto o alla presenza di fattori predisponenti, patologie sistemiche, nefropatia e terapie concomitanti
- informa esaurientemente il paziente dei rischi connessi alla somministrazione di MDC nel momento di acquisizione del consenso informato
- firma i moduli per l'acquisizione del consenso informato.

Il Medico esecutore dell'esame:

- verifica l'appropriatezza dell'indicazione all'esame
- verifica l'assenza di controindicazioni
- verifica l'eventuale comparsa di nuovi problemi clinici dal momento della prenotazione (febbre, disidratazione, altro)
- verifica l'effettuazione della premedicazione antiallergica, se necessaria
- verifica l'idratazione per via orale o venosa nei giorni precedenti, se necessaria
- verifica la presenza delle firme del consenso informato
- verifica la corretta somministrazione del MDC nel corso dell'esame
- dispone la durata della sorveglianza del paziente dopo il termine dell'esame, prescrivendo, se necessario la terapia appropriata.

L'Infermiere presente in diagnostica:

- predispone l'accesso venoso adeguato
- verifica la pervietà dell'accesso venoso se già presente
- prepara e somministra la terapia idratante quando prescritta
- monitorizza i parametri vitali durante la somministrazione della terapia idratante

Il Tecnico Sanitario di Radiologia Medica

- esegue quanto previsto dal protocollo di esecuzione della procedura programmata, con particolare riferimento alle procedure per la rilevazione di eventuale stravasato (es: effettua una iniziale scansione a partire dall'atrio dx o dai grossi vasi arteriosi).

### 4. Documenti di riferimento e bibliografia

Circolare del 17/09/1997 del Ministero della Sanità Legge 187/2000 Raccomandazioni SIRM

K. Brockow et al., Management of hypersensitivity reactions to iodinated contrast Media. Allergy 2005; 60: 150-158.

Tondini M., Campari A., Bianco R., Extravasation of radiodiagnostic contrast media: prevention, diagnosis and treatment. *Curr Probl Diagn Radiol*, 2012;41: 52-55

Ronco C, Maiolo M, Lorusso V et al. Nefropatia da mezzo di contrasto: risoluzioni del gruppo di studio *kisafe (VisipaqueKidneySAfetyeFFect)*. *G ItalNefrol* 2012; 29 (2): 183-204.

La prevenzione clinico-farmacologica della Nefropatia da Contrasto (CIN). Gruppo di lavoro Inter-aziendale. Aziende Sanitarie di Bologna. CPF Bologna, Gennaio 2009.

Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E et al. "A Simple Risk Score for Prediction of Contrast-Induced Nephropathy After Percutaneous Coronary Intervention. Development and Initial Validation". *J Am CollCardiol* 2004; 44 (7): 1393-1399

Guastoni C, De Servi S, Covella P et al. La prevenzione dell'insufficienza renale acuta da mezzo di contrasto. *G ItalNefrol* 2012; 29 (S58): S33-S45.

The ad-hoc working group of ERBP. Fliser D, Laville M, Covic A, et Al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guidelines on Acute Kidney Injury: Part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 4263-4272.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Section 4; Contrast-induced AKI. *KidneyIntSupplements* 2012; 2: 69-88.

Marenzi G, Ferrari C, Marana I, et al. Prevention of contrast nephropathy by furosemide with matched hydration: the MYTHOS (Induced Diuresis With Matched Hydration Compared to Standard Hydration for Contrast Induced Nephropathy Prevention) trial. *JACC CardiovascInterv* 2012; 5: 90-97.

EMA. Assessment report for gadolinium-containing contrast agents;

2010 [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/gadolinium\\_31/WC500099538.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/gadolinium_31/WC500099538.pdf) (Stand 20.08.2013).

ESUR. Summary NSF; 2013, <http://www.esur.org/esur-guidelines/nsf> (Stand 20.08.2013).

## 5. Indicatori

La presente procedura, nella sua revisione attuale, non prevede l'utilizzo di indicatori

## 6. Contenuto

- 6.1. Reazioni avverse da ipersensibilità immediata e non immediata
- 6.2. Reazioni da tossicità
- 6.3. Stravasato di MDC

## 6.1. REAZIONI AVVERSE AL MDC IODATO E AL GADOLINIO

### A. Caratteristiche MDC e classificazione

- .1 Reazioni immediate .2
- Reazioni non immediate

### B. Profilassi delle reazioni allergiche

- .1 Fattori di rischio di reazioni avverse ai MDC iodati
- .2 Fattori di rischio di reazioni avverse ai mezzi di contrasto contenenti gadolinio
- .3 Schema di profilassi farmacologica

### C Trattamento delle reazioni allergiche

- .1 Reazioni lievi
- .2 Reazioni moderate o gravi

## 6.1.A CARATTERISTICHE DEI MDC E CLASSIFICAZIONE DELLE REAZIONI

### MDC IODATI

Mentre esiste una differenza significativa tra la frequenza di reazioni ai MDC iodati ad elevata osmolarità (attualmente non più usati in Italia), e a quelli di ultima generazione ipoosmolari (a osmolarità più bassa cioè rispetto ai precedenti) e isoosmolari, i più recenti studi non dimostrano differenze statisticamente significative tra questi ultimi due tipi di MDC nell'indurre reazioni avverse.

### MDC CONTENENTI GADOLINIO

La percentuale di reazioni avverse al Gadolinio è più bassa rispetto a quella riscontrata nei MDC iodati (2.6 vs 6.8%).

Non è stata dimostrata dose-dipendenza delle reazioni.

### • CLASSIFICAZIONE

Le reazioni avverse al MDC iodato e MDC Gadolinio possono essere classificate secondo il meccanismo patogenetico in:

- reazioni allergiche e da ipersensibilità non allergica: dose indipendenti e non prevedibili (non provata efficacia dei test)
- reazioni da tossicità farmacologica
- reazioni idiosincrasiche: non dose dipendenti e non prevedibili.

Tra tali reazioni ci possono essere quelle organo-specifiche pseudoallergiche (vedi capitolo successivo)

La classificazione clinica più attuale divide le reazioni a seconda del tempo di insorgenza in:

- reazioni immediate
- reazioni non immediate

### 6.1.A.1 IPERSENSIBILITÀ IMMEDIATA:

Si considera ipersensibilità immediata quando i sintomi insorgono entro 1 h dalla somministrazione del MDC.

I sintomi si suddividono in tre livelli di gravità:

1. **lievi:** eritema, prurito, sudorazione, nausea, vomito, tosse, vertigini, rinorrea
2. **moderati:** orticaria, vomito persistente, cefalea, edema laringeo, edema al volto, dispnea, palpitazioni, tachicardia, bradicardia, ipertensione, addominalgie crampiformi
3. **gravi:** aritmie maligne, ipotensione, broncospasmo serrato, edema laringeo, edema polmonare, convulsioni, sincope, arresto cardiaco o respiratorio

### 6.1.A.2 IPERSENSIBILITÀ NON IMMEDIATA:

Si considera ipersensibilità non immediata quando i sintomi insorgono dopo 1 h dalla somministrazione del MDC.

Sintomi:

prurito, orticaria, esantema, eritema multiforme o fisso, sindrome Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, vasculiti, graft vs host disease

### 6.1.B PROFILASSI DELLE REAZIONI ALLERGICHE

L'uso e.v di MDC contenenti Iodio o Gadolinio è controindicato nei pazienti con pregresse e documentate reazioni GRAVI immediate (anafilassi), ad eccezione di pazienti in pericolo di vita per i quali il beneficio atteso è superiore al rischio (es infarto con necessità di

coronarografia finalizzata a rivascolarizzazione immediata), casi nei quali occorre comunque attivare l'anestesista.

Nei pazienti con anamnesi positiva per reazioni allergiche non gravi va valutata la possibilità di utilizzare esami alternativi.

Non esistono studi randomizzati sull'efficacia della profilassi, in particolare la premedicazione non offre garanzie per le reazioni gravi, serve unicamente a ridurre i sintomi delle reazioni lievi: **ATTENZIONE ALLA FALSA SICUREZZA!**

#### **6.1.B.1 FATTORI DI RISCHIO PER REAZIONI AVVERSE AI MDC IODATI**

Fattori di rischio comuni per le reazioni da ipersensibilità immediata e/o ritardata

- mastocitosi
- infezioni virali sistemiche al momento della esposizione a MDC
- malattie autoimmuni (es. LES)
- terapia con beta-bloccanti o ACE-inibitori, comportano inoltre un ostacolo al trattamento dell'anafilassi.

Fattori di rischio per le reazioni da ipersensibilità immediata

- precedenti reazioni a mezzi di contrasto: rischio di ripresentare reazione avversa nel 21-60% dei casi se somministrato lo stesso MDC ionico o uno simile;
- non sono disponibili dati per quanto riguarda i MDC non ionici. Rischio relativo di manifestare una nuova reazione immediata al MDC è da 3,3 a 6,9 volte superiore rispetto a quello della popolazione generale;
- asma: rischio di reazioni di ipersensibilità immediata a MDC 1,2-2,5 volte superiore rispetto alla popolazione generale; reazioni di ipersensibilità severe da 5 a 9 volte più comuni;
- allergie a inalanti, alimenti e/o a farmaci CON SINTOMI IN ATTO: rischio 1,5-3 volte più elevato di manifestare una reazione di ipersensibilità dopo somministrazione di MDC.

#### **6.1.B.2 FATTORI DI RISCHIO PER LE REAZIONI AVVERSE AI MDC CONTENENTI GADOLINIO**

- Pazienti con pregressa reazione al Gadolinio: rischio di avere una reazione avversa acuta 8 volte maggiore con gravità della reazione maggiore rispetto alla prima
- pazienti asmatici e con allergie: rischio di reazioni al gadolinio 3,7%
- anche se non c'è cross-reattività, il rischio è aumentato nei pazienti con pregressa reazione a MDC iodato
- pazienti con insufficienza renale cronica, in particolare i pazienti in dialisi, sono a rischio per fibrosi nefrogenica sistemica (vedi capitolo successivo sulla nefropatia).

#### **6.1.B.3 SCHEMA DI PROFILASSI FARMACOLOGICA**

Non esistono linee guida internazionalmente riconosciute sull'indicazione alla profilassi delle reazioni allergiche da MDC iodati o contenenti Gadolinio. La profilassi è generalmente indicata nei pazienti con pregresse reazioni lievi o moderate e nei pazienti con plurime e documentate allergie e/o storia di asma in atto. Sono considerati a rischio anche pazienti con insufficienza renale.

#### **ADULTI**

CORTISONICI preferibilmente per os, ANTISTAMINICI anti H1 e anti H2

##### **12 ore prima dell'esame**

Prednisone (DELTACORTENE) 25 mg RANITIDINA 2 compresse 300 mg **2 ore prima dell'esame**

Prednisone (DELTACORTENE) 25 mg RANITIDINA 1 compressa 300 mg **1 ora prima dell'esame**

CETIRIZINA 10 mg

##### **OPPURE:**

1 compresse

1 compressa

##### **12 ore prima dell'esame**

1 compressa

Metilprednisolone (MEDROL) 32 mg <b><u>2 ore prima dell'esame</u></b>	1 compressa
Metilprednisolone (MEDROL) 32 mg RANITIDINA 300 mg <b><u>1 ora prima dell'esame</u></b>	1 compressa
CETIRIZINA 10 mg	1 compressa
Se paziente in terapia con inibitori di pompa protonica RANITIDINA	1 compressa
	pompa protonica, aggiungere comunque la

**IN CASO DI IMPOSSIBILITÀ A SOMMINISTRAZIONE PER OS: 12 ore prima dell'esame**

Metilprednisolone (URBASON) fi 20 o 40 mg <b><u>2 ore prima dell'esame</u></b>	1 fiala ev
Metilprednisolone (URBASON) fi 20 o 40 mg <b><u>1 ora prima dell'esame</u></b>	1 fiala ev
Clorfeniramina (TRIMETON) 10 mg	1 fiala im

**OPPURE**

**1 ora prima dell'esame**

Idrocortisone (FLEBOCORTID) 200 mg	1 fiala ev
Clorfeniramina (TRIMETON) 10 mg	1 fiala im

**IN URGENZA PRIMA DELL'ESECUZIONE DELL'ESAME**

Idrocortisone (FLEBOCORTID) 200 mg	1 fiala ev
Clorfeniramina (TRIMETON) 10 mg	1 fiala im

**BAMBINI**

**12 ore prima dell'esame**

Prednisone (DELTACORTENE)	0,5-0,7 mg/kg OS
---------------------------	------------------

**2 ore prima dell'esame**

Prednisone (DELTACORTENE)	0,5-0,7 mg/kg OS
---------------------------	------------------

**1 ora prima dell'esame**

**CETIRIZINA**

- bambini di età compresa tra 6 e 12 anni: per un peso uguale o inferiore a 30 Kg, 5 mg (10 gocce) in un'unica somministrazione. Per un peso superiore a 30 Kg, 10 mg (20 gocce) in un'unica somministrazione.
- bambini di età compresa tra 2 e 6 anni: 5 mg (10 gocce) in un'unica somministrazione.
- bambini di età compresa tra 1 e 2 anni: 2,5 mg (5 gocce) in un'unica somministrazione.

Prima di iniziare la somministrazione di MDC in pazienti a rischio

- incannulare un vaso con ago cannula di calibro adeguato e lasciarlo in sede anche dopo l'esame
- verificare la presenza del carrello emergenze e il numero d'emergenza per il Rianimatore (nel caso non sia già presente)
- preallertare il personale sanitario presente

**6.1.C TRATTAMENTO DELLE REAZIONI ALLERGICHE**

In tutti i casi nei quali si manifesta una reazione da MDC provvedere a:

- sospendere immediatamente la somministrazione di MDC se ancora in corso
- mantenere in sede l'agocannula ed iniziare eventualmente terapia infusoriale

- posizionare il paziente in posizione di Trendelenburg o in decubito laterale destro in caso di vomito
- monitorare le funzioni vitali (pressione arteriosa, ECG, Sat.O<sub>2</sub>)

### 6.1.C.1 REAZIONI LIEVI

Nel caso di reazione lieve:

- osservare il paziente per almeno 60 minuti. Per pazienti degenti è compito del Medico Radiologo decidere se l'osservazione può essere effettuata presso il reparto di degenza, previo avviso al Medico di Guardia e annotazione in cartella clinica delle condizioni cliniche del paziente
- monitorare le funzioni vitali e dei sintomi
- se orticaria: somministrare antistaminico anti-H1 (clorfeniramina, 8 mg per os o 1 fi im) e metilprednisolone 20 mg/kg per ev)

### 6.1.C.2 REAZIONI MODERATE O GRAVI

Nel caso di reazione moderata o grave:

- chiamare il Rianimatore
- applicare gli schemi BLS
- monitorare le funzioni vitali

Secondo le linee guida ESUR, ACR e SIRM vanno valutati i parametri vitali seguendo lo schema ABCD

(Airways, Breathing, Circulation, Drugs). A = valutare la pervietà delle vie aeree superiori

B = valutare la funzionalità respiratoria e la saturazione arteriosa tramite saturimetro,

eventuale O<sub>2</sub> terapia, ventilazione C = mantenere valido il circolo con eventuale somministrazione rapida di fluidi (Fisiologica,

Ringer Lattato) D = somministrare i seguenti

farmaci:

- Adrenalina 0,3 mg i.m. (0,3 ml di un soluzione 1:1000) nel vasto laterale della coscia, è efficace per gran parte delle reazioni con basso rischio; nei bambini 0,01 mg/kg i.m. fino a 30 kg di peso, poi la dose è uguale a quella dell'adulto
- Antistaminici anti-H1 Se utilizzati e.v. vanno somministrati molto lentamente in quanto possono determinare bradicardia e ipotensione
- Cortisonici: va considerata la latenza del tempo di azione (circa 1 ora), che li posiziona come farmaci di seconda scelta nelle fasi acute dell'anafilassi. Sono comunque utili per prevenire le reazioni ritardate e in caso di broncospasmo
- Beta2-agonisti spray in caso di broncospasmo

Se reazione anafilattica generalizzata:

1. Chiamare l'equipe di rianimazione
2. Liberare le vie aeree se necessario
3. Sollevare gli arti inferiori del paziente se ipoteso
4. Posizionare una maschera di ossigeno (6-10 ml/min)
5. Negli adulti  
Somministrare Adrenalina intramuscolo (1:1000), 0,5 ml (0,5 mg). Ripetere se necessario.  
In pazienti pediatriche:  
6-12 anni: 0,3 ml (0,3 mg) intramuscolo  
< 6 anni: 0,15 ml (0,15 mg) intramuscolo
6. Somministrare liquidi per via endovenosa (soluzione salina o Ringer lattato)
7. Somministrare inibitori HI (difendramina 25-50 mg endovena)

## 6.2 REAZIONI DA TOSSICITÀ DA MEZZI di CONTRASTO

Si identificano come reazioni pseudoallergiche organospecifiche i sintomi variano a seconda degli organi interessati: si possono presentare quindi reazioni di nefrotossicità, reazioni cardiovascolari, reazioni neurologiche, peggioramento di alcune patologie di base del paziente: in genere non sono immediati e, spesso, sono dose-dipendenti (specie per i MdC iodati). Anche il trattamento naturalmente varia a seconda dell'organo interessato e dei sintomi presenti:

- **REAZIONI CARDIOVASCOLARI, NEUROLOGICHE:** vanno trattate come tali, indipendentemente dal MDC somministrato.
- **REAZIONI TIREOTOSSICHE:** se non diagnosticata in precedenza, i MdC iodati possono dare crisi tireotossiche anche a distanza di settimane e pertanto sono, nei limiti del possibile, da evitare. Non si verificano se il paziente è già in terapia farmacologica per la tireotossicosi.
- **PAZIENTI CON FEOCROMOCITOMA:** non sono stati dimostrati veri rischi con l'utilizzo dei dosaggi abituali e la somministrazione ev. Nessuna segnalazione è pervenuta con l'uso di MDC a bassa osmolarità.  
Se il feocromocitoma è catecolamine secernente, è consigliata la preparazione con betabloccanti.
- **PAZIENTI CON ANEMIA FALCIFORME:** non ci sono controindicazioni assolute.  
Il maggior rischio si verifica in seguito alla somministrazione intrarteriosa, specie ad alte dosi e in casi di arteriografia cerebrale o cardiaca. Studi in vitro hanno dimostrato un minor rischio di falcizzazione eritrocitaria in seguito all'utilizzo di MDC non ionici.
- **GAMMOPATIA MONOCLONALI:** è opinione attuale che nei pazienti con funzione renale conservata e con adeguata idratazione, il mieloma multiplo non rappresenti una controindicazione alla somministrazione di MDC.
- **REAZIONI NEFROTOSSICHE**  
Sono in genere a insorgenza tardiva e si dividono in
  - a. **Reazioni da mezzi di contrasto iodati**
  - b. **Reazioni da gadolinio**

### 6.2.a REAZIONI DA MDC IODATO: Nefropatia da MdC (CIN) Definizione

La CIN consiste in una riduzione acuta della funzione renale che avviene a distanza di 48-72 ore dopo l'iniezione di mezzo di contrasto iodato: si verifica un aumento della creatinina ( $> 0,5$  mg/dL o  $> 25\%$  rispetto al valore precedente la somministrazione del MdC iodato, in assenza di altre cause possibili. I valori di Creatinina di solito raggiungono un picco dopo 2-3 giorni e ritornano ai valori di base entro 4 giorni, ma circa 1% dei pazienti progredisce verso l'insufficienza renale acuta e richiede la dialisi. La sua incidenza è del 2% circa nella popolazione generale ma sale al 12-50% nei pazienti con fattori di rischio specifici. I MDC attualmente in uso (ipoosmolari e isoosmolari) determinano in ugual misura un effetto tossico sia sul microcircolo che sulle cellule dei tubuli renali e possono causare l'insorgenza della compromissione renale.

#### Prevenzione della CIN

La prevenzione della nefropatia da mezzo di contrasto è un preciso dovere del medico che prescrive e del radiologo che somministra il farmaco e presenta essenziali implicazioni organizzative ancor più che concettuali.

#### Pianificazione delle indagini contrastografiche

In assenza di condizioni di emergenza, è opportuna una pianificazione della tipologia e della tempistica delle indagini contrastografiche da effettuare.

È quindi necessario, prima di prescrivere ed eseguire l'esame con il MdC, identificare la presenza di eventuali fattori di rischio nei pazienti per stratificare il rischio stesso e valutarne l'entità.

#### Individuazione dei fattori di rischio e stratificazione del rischio

Quando si richiede un esame radiologico con MdC si raccomanda di valutare se il



paziente è a rischio di nefropatia da contrasto per poter attuare una adeguata profilassi oppure per scegliere metodiche diagnostiche alternative. La stratificazione del rischio si basa prevalentemente sulla valutazione della funzione renale utilizzando i valori di GFR (filtrazione glomerulare) stimati con la formula MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), valida per i soggetti di età compresa tra 18-70 anni e per un GFR  $\leq 60$  ml/min., con funzione renale stabile nei tre mesi precedenti. Se non si può eseguire la stima del GFR, i pazienti con Creatinina  $> 1,5$  mg/dl e di età superiore a 70 anni devono essere considerati come se avessero un GFR  $< 30$  ml/min e quindi a rischio elevato (vedi oltre).

### Fattori di rischio

- Insufficienza renale cronica con GFR  $< 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> prima di una somministrazione endoarteriosa del mezzo di contrasto
  - Insufficienza renale cronica con GFR  $< 45$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> prima di una somministrazione endovenosa del mezzo di contrasto
  - In presenza di:
    - nefropatia diabetica
    - disidratazione
    - scompenso cardiaco congestizio (NYHA classe 3-4)
    - infarto del miocardio recente ( $< 24$  ore)
  - uso di contropulsatore aortico
  - ipertensione peri-procedurale
  - anemia
  - età superiore a 70 anni
  - assunzione di farmaci nefrotossici (vedi oltre)
  - immunosoppressori e alcuni farmaci chemioterapici antitumorali
  - insufficienza renale acuta nota o sospetta
- Inoltre vanno tenuti presenti anche
- Tipo di indagine: le contrastografie con iniezione endovenosa (TC) comportano un rischio minore rispetto alle arteriografie. Volume e caratteristiche del mezzo di contrasto

### Stratificazione dei pazienti per livello di rischio

Il livello di rischio viene stabilito utilizzando il valore del GFR:

- GFR  $> 60$  ml/min: **rischio minimo** di nefropatia da contrasto, non richiede profilassi né follow-up
- GFR 30-60 ml/min: **rischio basso-moderato** di nefropatia da contrasto in particolar modo per le arteriografie.
- GFR  $< 30$  ml/min grave riduzione della funzione renale: **rischio elevato** di nefropatia da contrasto anche per le contrastografie e.v.
- GFR  $< 15$  oppure pazienti in fase di recupero da insufficienza renale acuta: **rischio elevato** di nefropatia da contrasto.

Nei pazienti con IRC molto grave (stadio 5, GFR  $< 15$  ml/min) si consiglia la consulenza nefrologica per valutare la gestione pre e post somministrazione del MdC.

Per misurare l'entità del rischio e la probabilità di nefropatia da contrasto **nelle coronarografie/PCI** si può utilizzare inoltre lo schema di Mehran.

**Individuazione dei farmaci potenzialmente nefrotossici**

- **Farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS):** sono nefrotossici, vanno sospesi appena si decide di richiedere un esame con MDC e non vanno più somministrati fino al termine del monitoraggio della funzione renale
- **Metformina:** sospendere preferibilmente 48 ore prima o almeno il giorno prima e sicuramente 48 ore post-procedura, fino a controllo favorevole della funzione renale: non è nefrotossica ma si accumula in caso di insufficienza renale acuta determinando ipoglicemie prolungate e rischio di acidosi lattica.
- **Antibiotici nefrotossici** come gli aminoglicosidi, l'antivirale aciclovir, l'antifungino amfotericina B.
- **ACE-inibitori e Sartani:** sicuramente da non introdurre se il paziente non li assumeva prima
- **Diuretici** (furosemide):
- **Mannitolo**
- **Antineoplastici:** Cisplatino.
- **Immunosoppressori** inibitori della calcineurina: ciclosporina e tacrolimus.

**NB:** mentre per alcuni farmaci (es. i FANS) è possibile dare una indicazione precisa sui tempi e le modalità di sospensione, per gli altri la decisione deve essere individualizzata in base a una accurata valutazione delle condizioni cliniche del paziente da parte degli specialisti e dalla possibilità di poterli sospendere/o sostituire senza rischio per la salute del paziente: in caso di impossibilità di sospendere tali farmaci, è necessario uno stretto monitoraggio della funzione renale e una corretta idratazione. Ad esempio per quanto riguarda i diuretici ed in particolare la furosemide, dovrebbero essere sospesi il giorno dell'esame. La decisione di sospendere il diuretico deve essere individualizzata in particolare nei pazienti con grave scompenso cardiaco. Decidere con lo specialista

nefrologo e cardiologo sull'utilità di mantenere il diuretico con una concomitante idratazione a bilancio idrico strettamente sorvegliata per favorire la diluizione del mezzo di contrasto a livello tubulare (in condizioni di ricovero)<sup>4</sup>.

### **Scelta del mezzo di contrasto**

I mezzi di contrasto attualmente in uso (ipoosmolari e isoosmolari) sono i meno tossici ma comunque si consiglia di utilizzare il più basso volume di MdC possibile (per le coronarografie indicativamente < 30 ml per esami diagnostici e < 100 ml per procedure interventistiche).

Se possibile, non ripetere una contrastografia nelle successive 72 ore. **Idratazione**

Esiste un comune consenso sull'efficacia dell'idratazione nel prevenire la nefropatia da mezzo di contrasto: si esegue con soluzione fisiologica (NaCl 0,9%) o con bicarbonato isotonico (1,4%). L'idratazione espande il volume circolante contrastando gli effetti della vasocostrizione da MdC, aumenta il filtrato glomerulare e la diuresi, il che riduce la tossicità diretta da contatto del MDC sulle cellule tubulari renali.

E' possibile che l'idratazione orale sia anch'essa efficace nella prevenzione se associata all'assunzione di adeguate quantità di sali (cloruro o bicarbonato di sodio)<sup>5</sup>.

L'entità dell'idratazione deve prendere in considerazione le condizioni cardiocircolatorie.

### **Schemi suggeriti di idratazione**

#### **1. Schema di idratazione e.v. nei pazienti **elettivi ricoverati a rischio aumentato (da basso a elevato)**.**

- Soluzione fisiologica (NaCl 0,9%) o Na Bicarbonato 1,4%: 1 ml/kg/ora, 6-12 ore prima dell'iniezione di MdC e continuata per 6-12 ore dopo.

Nei soggetti con cardiopatia congestizia lo schema è così modificato:

- Soluzione fisiologica (NaCl 0,9%) o Na Bicarbonato 1,4% : 0,5 ml/kg/ora, 6-12 ore prima dell'iniezione di MdC e continuata per 6-12 ore dopo.

#### **2. Schema di idratazione e.v. nei pazienti **urgenti da pronto soccorso o ricoverati, a rischio aumentato (da basso a elevato)**.**

- Soluzione. Fisiologica (NaCl 0,9%) o Na Bicarbonato 1,4%: 3 ml/kg in un'ora (UN FLACONE DA 250 ml IN MEDIA), da completare prima dell'iniezione di MdC e 1 ml/kg/ora continuata per 6-12 ore dopo.

#### **3. Schema di idratazione e.v. nei pazienti **elettivi per procedure arteriografiche o contrastografiche e.v. in DH a rischio aumentato (moderato o elevato)**.**

- Soluzione Fisiologica (NaCl 0,9%) o Na Bicarbonato 1,4%: 3 ml/kg in due ore (500 ml IN MEDIA), prima dell'iniezione di MdC e 1 ml/kg/ora continuata per 3-6 ore dopo, **preceduta e seguita da idratazione orale come da protocollo successivo**.

**Nei pazienti a rischio aumentato di nefropatia da contrasto l'indagine va programmata in un orario che permetta di attuare le procedure profilattiche, prima e dopo l'esame.**

#### **4. Schema di idratazione per os nei pazienti **ambulatoriali per procedure con MDC e.v. a rischio aumentato (moderato)**.**

- 1500 cc di acqua il giorno prima dell'esame, dieta ben salata.
- 500 cc di acqua e 2,5 g di bicarbonato di sodio (un cucchiaino da caffè raso o 5 cp da 500 mg) la mattina dell'esame, stop per digiuno 2 ore prima dell'orario programmato.

## Uso di farmaci protettivi

### N-Acetilcisteina (NAC)

Sono stati condotti numerosi trial sull'efficacia della NAC nella prevenzione della nefropatia da contrasto con risultati controversi. Le metanalisi più rigorose hanno evidenziato una riduzione non significativa del rischio ma, nei pazienti a rischio aumentato (GFR < 60 ml/min o Creatinina >1,5 mg/dl), si può considerare l'utilizzo della NAC per os alle dosi di 1200 mg/ x 2 il giorno precedente ed il giorno stesso dell'esame sempre associata ad un protocollo di idratazione (mai da sola). Il farmaco non deve essere utilizzato per via endovenosa vista la mancanza di evidenze convincenti e il rischi di reazioni anafilattiche.

L'impiego di NAC per questa indicazione è comunque considerato al di fuori delle indicazioni registrate dall'AIFA ("off-tablet"), richiede quindi l'acquisizione del consenso informato del paziente e deve essere prescritto da un nefrologo

### Follow Up

La gestione del paziente dopo l'esecuzione di un esame/procedura con Mdc dipende dal rischio a priori di CIN.

Nei pazienti a basso rischio non è richiesto alcun controllo.

Nei pazienti a rischio più elevato di CIN si raccomanda di controllare la creatinemia dopo 48-72 ore dalla somministrazione di Mdc iodato

In caso di peggioramento della funzione renale, si deve considerare anche il possibile intervento di altre cause (es. embolizzazione colesterinica dopo arteriografia) e consultare un nefrologo.

### Dialisi e somministrazione dei mezzi di contrasto iodati Emodialisi

#### cronica.

I pazienti in trattamento dialitico (tranne alcuni casi con buona diuresi residua) non sviluppano la CIN non avendo alcuna funzione renale da difendere e quindi:

- non è necessario coordinare il momento dell'iniezione del mezzo di contrasto e dell'emodialisi.
- non è necessario sottoporre il paziente ad una ulteriore seduta di emodialisi per rimuovere il mezzo di contrasto.

#### Dialisi peritoneale continua ambulatoriale

- Non è necessaria una seduta di emodialisi per rimuovere il Mdc.

## 6.2.b REAZIONI DA MEZZI DI CONTRASTO CONTENENTI GADOLINIO

NB: I MDC contenenti Gadolinio interferiscono con i test di determinazione del calcio nel siero, che può risultare falsamente ridotto ma gli effetti più importanti si verificano a carico del rene.

### 1. Nefrotossicità da gadolinio

#### 2. Fibrosi nefrogenica sistemica

#### 1. Nefrotossicità da mezzi di contrasto a base di gadolinio

Si sono osservati casi di nefrotossicità da Mdc a base di gadolinio che sono più nefrotossici dei Mdc iodati in dosi equivalenti attenuanti i raggi x e non dovrebbero quindi essere utilizzati per angiografie, TC o RMN: il gadolinio può causare nefrotossicità nei soggetti con IRC preesistente. I fattori di rischio, la stratificazione dei pazienti e il trattamento sono gli stessi che per i MDC iodati.

#### 2. Fibrosi nefrogenica sistemica (NSF)

**Definizione:** la fibrosi nefrogenica sistemica è un disordine recentemente identificato (2006) ed osservato **solamente nei pazienti con insufficienza renale moderata o severa**, in particolare nei pazienti in dialisi il 95% dei casi di NSF presenti nel registro internazionale della Yale University, aveva avuto una recente esposizione al gadolinio e la stima più accurata del rischio di NSF è del 2.5-5% nei pazienti con funzione renale gravemente compromessa.

La **diagnosi** si basa sui criteri clinici di presenza di insufficienza renale e recente esposizione a gadolinio e istopatologici di una biopsia cutanea: il gadolinio si deposita nei tessuti e induce una fibrosi tissutale che stimola direttamente il midollo a produrre fibrociti circolanti, che si accumulano nei tessuti e vi producono collagene. Il gadolinio nei mezzi di contrasto è contenuto in un chelante e si libera dalla molecola del chelante in misura crescente quanto più lunga è la sua emivita (1.5 h nel normale, 10 h con GFR 20-40 ml/min', 34 ore nei soggetti in dialisi). Il periodo di latenza fra l'esposizione al gadolinio e l'esordio della malattia è solitamente di 2-4 settimane.

**Sintomi:** possono essere coinvolti diversi organi, l'interessamento cutaneo si presenta con placche, papule e noduli, la cute s'ispessisce e indurisce, potendo assumere un aspetto a buccia d'arancia; l'interessamento sistemico può comprendere fibrosi muscolare, contratture articolari, fibrosi polmonare e pleurica, diaframmatica, miocardica e della meninge.

#### **Stratificazione dei pazienti a rischio** Pazienti ad

##### **alto rischio** di NSF

- Pazienti con malattia renale cronica (IRC) di grado 4 e 5 (GFR < 30ml/ min)
- Pazienti dializzati
- Pazienti con insufficienza renale acuta

##### Pazienti **a basso rischio** di NSF

- Pazienti con IRC di grado 3 (GFR 30-59 ml/min) Pazienti

##### **non a rischio** di NSF

- Pazienti con GFR stabilmente > 60 ml/min

#### **Rischio di indurre NSF dei diversi composti contenenti Gadolinio Alto rischio:**

- a) *Chelati lineari non ionici:* gadoversetamide (OptiMARK) e gadodiamide (Omniscan).
- b) *Chelati lineari ionici:* gadopentato dimeglumina (Magnevist, Gado-MRT-ratiopharm, Magneqita).

#### **Medio rischio:**

*Chelati lineari ionici:* gadofosveset (Vasovist), acido gadoxetico (Primovist) e acido gadobenico (MultiHance). **Basso rischio:**

*Chelati macrociclici:* acido gadoterico (Dotarem), gadoteridolo (ProHance) e gadobutrol (Gadovist).

#### **Raccomandazioni e trattamento:**

Si raccomanda di NON utilizzare Mdc contenenti Gd nei soggetti con eGFR < 30 ml/min. In questi pazienti è preferibile il rischio di nefropatia da Mdc iodati, utilizzando le opportune misure preventive, piuttosto che correre il rischio ben più grave di NSF.

Non c'è consenso sulla opportunità di usare i Mdc con gadolinio nei soggetti con eGFR fra 30 e 60 ml/min. (Il GFR può essere stimato dalla creatinemia con le formule disponibili ma SOLO nei pazienti con funzione renale stabile). Se si ritiene che un paziente con fattori di rischio debba necessariamente essere sottoposto ad uno studio con gadolinio, andranno valutati il grado di insufficienza renale, la presenza o meno di un accesso vascolare per l'emodialisi e la possibilità di effettuare una seduta di emodialisi.

**Per i soggetti in trattamento dialitico** (emodialisi o dialisi peritoneale) con insufficienza renale acuta o cronica e per i pazienti non ancora in dialisi ma portatori di un valido accesso vascolare per emodialisi, si raccomanda l'esecuzione di una

seduta di emodialisi appena possibile (entro ore, non giorni) dopo la somministrazione di gadolinio. Nei pazienti in dialisi peritoneale è necessario l'inserimento di un catetere temporaneo per eseguire almeno una seduta di emodialisi; dal momento che è necessario organizzare l'inserimento di un catetere per emodialisi e programmare la seduta, l'indagine con gadolinio va programmata in un orario a cui possa poi seguire l'emodialisi.

E' consigliabile una seconda seduta di emodialisi dopo 24 ore dalla prima, se non controindicata.

**Nei soggetti con GFR < 15 ml/min.**, non ancora in dialisi e privi di accesso vascolare non è indicato l'inserimento di un catetere centrale per eseguire emodialisi: vanno utilizzati mezzi di contrasto a basso rischio di indurre NSF nella minore dose possibile.

**Pazienti con NSF già evidente clinicamente:** dovrebbero essere somministrati mezzi di contrasto a base di gadolinio solo se l'indicazione è vitale e dovrebbero essere usati solo mezzi di contrasto a rischio basso.

Non negare mai ad un paziente un esame RM con mezzo di contrasto che abbia una corretta indicazione clinica. Utilizzare, in tutti i pazienti, il minor quantitativo di MDC necessario per un efficace risultato diagnostico. Segnalare sempre nel referto il nome e la dose del mezzo di contrasto usato.

### 6.3 PREVENZIONE E TRATTAMENTO DELLO STRAVASO DI MDC

Lo stravasato di Mdc è una complicanza non comune ma in progressivo aumento che si manifesta con eritema ed edema che generalmente si risolvono senza lasciare conseguenze. Più raramente si possono verificare necrosi e ulcerazioni della pelle e sindromi compartimentali (zone scure e dense alle estremità con riduzione delle pulsazioni arteriose)

- 6.3.1 Fattori di rischio
- 6.3.2 Prevenzione dello stravasato da MDC
- 6.3.3 Trattamento dello stravasato da MDC

#### 6.3.1 Fattori di rischio

Pazienti ad aumentato rischio di stravasato di MDC:

1. pazienti pediatrici
2. pazienti anziani
3. pazienti non compilanti o incoscienti
4. pazienti obesi
5. pazienti neoplastici

Condizioni favorevoli a un danno maggiore in caso di stravasato di MDC:

1. pazienti cachettici con atrofia dei tessuti sottocutanei
2. pazienti con insufficienza arteriosa (es. diabete mellito, aterosclerosi)
3. pazienti con compromissione delle vene (es. trombosi) o del circolo linfatico
4. sito di iniezione caratterizzato da tessuti sottocutanei sottili (es. dorso delle mani)
5. iniezione di MDC attraverso pompe automatiche ad alto flusso

#### 6.3.2 PREVENZIONE DELLO STRAVASO DA MDC

- scelta accurata del sito di iniezione: evitare piccole vene periferiche (es. sul dorso di mani o piedi) e vene fragili o danneggiate
- evitare sito di flessione soprattutto per i pazienti non collaboranti, ed evitare gli arti che hanno subito un trattamento (es. radioterapia, trombosi, linfedema post linfadenectomia)
- per i pazienti adulti, utilizzo di agocannula di **almeno 18 (verde)** o 20 (rosa) gauge quando possibile, preferibilmente con ago di plastica
- evitare la somministrazione attraverso agocannula inutilizzata da più di 24 ore
- fissare l'agocannula alla cute
- in caso di ripetuti e necessari tentativi di posizionamento dell'agocannula nella stessa vena, si consiglia di procedere in senso craniale
- testare la linea con bolo di fisiologica
- monitorare direttamente i primi 30 secondi di iniezione di MDC
- riduzione della viscosità del MDC attraverso riscaldamento dello stesso fino alla temperatura

#### 6.3.3 TRATTAMENTO DELLO STRAVASO DA MDC

sospendere l'infusione di MDC

- prelievo del MDC aspirando dall'agocannula
- sollevamento dell'arto per un tempo adeguato a favorire il riassorbimento
- mantenere l'osservazione del paziente per due-quattro ore dallo stravasato, in radiologia o nel reparto di degenza, anche chiedendo al paziente di avvisare il personale nel caso in cui i sintomi si manifestino o peggiorino (arrossamento, edema, dolore, disestesie); valutare l'opportunità di marcare l'area di cute coinvolta dalla lesione e di fotografarla per valutarne l'evoluzione nel tempo
- valutare l'opportunità di chiedere una consulenza al chirurgo plastico se è fuoriuscita una quantità di MDC superiore a 50 ml, se sono presenti disturbi della sensibilità, ulcerazioni o necrosi cutanee o sottocutanee

L'applicazione di impacchi freddi o caldi non è supportata da evidenze in letteratura, pertanto si ritiene di non inserire tali indicazioni nel trattamento.

Si ricorda l'importanza di segnalare nella documentazione clinica (referto radiologia e diario clinico per i degenti) l'accadimento di simili eventi avversi.

## 7. Definizioni e abbreviazioni

Abbreviazione	Descrizione
ACE inibitori	inibitori dell'Enzima di Conversione dell'Angiotensina (Angiotensin Converting Enzyme = ACE),
CIN	Nefropatia da contrasto
cp	Compresa
e.v	endovena
ECG	Elettrocardiogramma
fi	Fiala
GVHD	Graft vs Host Disease
Gd	Gadolinio
GFR	Filtrato glomerulare renale
im	Intramuscolo
IRC	Insufficienza renale cronica
LES	Lupus Eritematoso Sistemico
MDC	Mezzo di contrasto
mg	Milligrammo
mi	Millilitro
NAC	N-Acetilcisteina
NSF	Fibrosi Nefrogenica Sistemica
OS	Per via Orale
Sat.02	Saturimetro ossigeno

## 8. Periodo di validità del documento

La presente procedura è valida/o fino al 11.06.2017 in assenza di mutamenti normativi/ legislativi, di variazioni organizzative o di necessità di modifica dei contenuti che determinino un aggiornamento anticipato dello stesso

## Gruppo di lavoro

Dr. Giuseppe Vighi Dr. ssa  
Anna De Biase Dr Alberto  
Montoli Dr.ssa Elena  
Parravicini Dr.ssa Lucia  
Prestini Dr.ssa Federica  
Rotondo Dr. Luca Quilici Dr.  
Jan Schroeder Dr. Angelo  
Vanzulli Sig.ra Enny Nadia

Direttore S.C. Qualità, Privacy e Rischio Clinico S.C.  
Cardiologia 4 Diagnostica e Riabilitativa S.C. Nefrologia  
S.C. Qualità, Privacy e Rischio Clinico S.C. Qualità,  
Privacy e Rischio Clinico S.C. Qualità, Privacy e Rischio  
Clinico S.C. Neuroradiologia S.C. Allergologia e  
Immunologia S.C. Radiologia  
S.C. Qualità, Privacy e Rischio Clinico