

From evidence to care sustainability: risk management by contrast agent in cancer patient. Experience in an Italian teaching hospital

Dalle evidenze alla sostenibilità assistenziale: la gestione del rischio da mezzo di contrasto nel paziente oncologico. Esperienza in un centro universitario italiano

Grassedonio E. *, Incorvaia L. **, Guarneri M. ***, Giubbini G. °, de Belvis A. G. °, Midiri M. *

Affiliazioni

*Dipartimento di Biomedicina, Neuroscienze e Diagnostica avanzata, Università degli Studi di Palermo

**Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone", Palermo

***Nefrologia e Dialisi, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone", Palermo

° Sezione di Igiene, Dipartimento di Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Keywords: Clinical Decision Support System (CDSS), appropriateness, prevention

Parole chiave: Sistemi di supporto alle decisioni cliniche (CDSS), appropriatezza, prevenzione, risk management

Abstract

The use of organo-iodinated contrast media (CM) in diagnostics and intervention has increased in the last 10 years. It is necessary to distinguish between the different types of contrast agent, primarily with respect to osmolarity: with low osmolarity the safety profile for the patient is higher. The risk of acute renal injury caused by contrast agent (PC-AKI) is however determined also by risk factors related to the patient. Particularly in main centers, it is advisable to have a standardized program in order to stratify patients with respect to risk, to define prevention strategies and the roles of the specialists involved. The experience described in this work consists in the application of an organizational model relating to CT, with a feasibility study of applying an evidence-based check-list in the clinical routine, as a tool to support clinical decisions (Clinical Decision Support System, CDSS) in the oncology field. A pilot evaluation was carried out on 54 patients belonging to the case series treated in a Teaching Hospital, in a day service regime with a diagnosis of solid tumor. The results of this evaluation led the working group to believe that the CDSS thus structured determines the

possibility of overestimating the clinical risk of PC-AKI, and consequently to redefine the evaluation form. Experience has shown that it is not generally easy to immediately identify an algorithm useful for standardizing the management of clinically complex situations, such as PC-AKI prevention. The conduction of pilot evaluations can be a valid instrument of harmonization between the solidity of the references deriving from evidence based medicine and the tangibility of real world data. It is advisable to broaden the application of the CDSS more in a larger number of cases, as well as conduct a pre-post analysis relating to the clinical impact in terms of incidence from PC-AKI.

Riassunto

L'utilizzo di mezzi di contrasto (MdC) organo-iodati in ambito diagnostico ed interventistico è notevolmente aumentato negli ultimi 10 anni. È necessario distinguere tra le diverse tipologie di MdC, in primo luogo sulla base dell'osmolarità: minore è quest'ultima, maggiore è il profilo di sicurezza per il paziente. Il rischio di danno renale acuto da mezzo di contrasto (PC-AKI) è comunque determinato, naturalmente, anche da fattori di rischio legati al paziente. Particolarmente nei centri di riferimento, risulta opportuno dotarsi di un programma standardizzato allo scopo di stratificare i pazienti sulla base del rischio, definire le strategie di prevenzione ed i ruoli dei diversi specialisti coinvolti. L'esperienza sul campo descritta nel presente lavoro è consistita nell'applicazione di un modello organizzativo in merito relativamente alla TC, con uno studio della fattibilità dell'applicazione nella routine clinica di una check-list evidence based, quale strumento di supporto alle decisioni cliniche (clinical decision support system, CDSS) in ambito oncologico. È stata effettuata una valutazione pilota su 54 pazienti afferenti alla casistica trattata in un Policlinico Universitario in regime di day service con diagnosi di tumore solido. Gli esiti della stessa hanno portato il gruppo di lavoro a ritenere che il CDSS così strutturato portasse alla possibilità di sovrastimare il rischio clinico di PC-AKI, e conseguentemente a ridefinire la scheda di assessment. L'esperienza ha testimoniato come non sia generalmente semplice individuare nell'immediato un algoritmo utile a standardizzare la gestione di fattispecie clinicamente complesse quale la prevenzione del PC-AKI. La realizzazione di valutazioni pilota può costituire un valido strumento di armonizzazione tra la solidità dei riferimenti derivanti dalla evidence based medicine e la tangibilità dei dati di real world. È comunque opportuno ampliare l'applicazione della scheda di assessment in una casistica più numerosa rispetto a quella inclusa nel pilota, nonché condurre un'analisi pre-post relativamente all'impatto clinico in termini di incidenza da PC-AKI.

sempre considerano questo rischio ed anche la popolazione è poco informata sui comportamenti da adottare per la prevenzione.

Introduzione

L'uso di mezzi di contrasto (MdC) organo-iodati in procedure diagnostiche e

interventistiche è notevolmente aumentato negli ultimi 10 anni. Sulla base delle caratteristiche fisico-chimiche, è possibile distinguere tra mezzi di contrasto ionici e non ionici.

I mezzi di contrasto ionici, sono di fatto dei sali, le cui molecole, dotate di carica elettrica, entrano in soluzione con una ionizzazione (scomposizione in un catione a carica positiva ed un anione a carica negativa), determinando un aumento dell'osmolarità della soluzione e cioè contengono più particelle per millimetro.

I mezzi di contrasto non ionici, nei quali le molecole, senza carica elettrica, entrano in soluzione senza ionizzarsi, hanno una osmolarità più bassa rispetto ai mezzi di contrasto ionici grazie ad un minor numero di molecole presenti all'interno della soluzione. La ionicità svolge un ruolo distinto nei profili di tolleranza /reazioni avverse dei MdC.

La quantità di particelle in un certo volume determina l'osmolalità che prende in considerazione sia le particelle che penetrano nella membrana cellulare sia le particelle non penetranti.

I soluti penetranti possono aumentare il volume cellulare attirando l'acqua dopo il passaggio attraverso la membrana cellulare, mentre i soluti non penetranti all'esterno attireranno l'acqua dalla cellula.

L'osmolarità infatti non è altro che l'entità della pressione osmotica esercitata dalla soluzione nei confronti delle membrane cellulari ed è tanto minore quanto più è ridotto il numero di molecole disciolte nella soluzione stessa. L'elevata osmolalità è uno dei cofattori responsabili della tollerabilità del CM. D'altra parte, minore è l'osmolarità del MDC, migliore è il profilo di safety per il paziente: minore discomfort, minori alterazioni emodinamiche, minor danno tissutale osmotico, minore cardiotossicità, minore nefrotossicità). Ad oggi non sono più presenti, almeno sul mercato dei paesi sviluppati, mezzi di contrasto ionici. In seguito alla sospensione dovuta ad eventi avversi renali gravi, talvolta fatali causati dalla loro alta osmolarità.

Pertanto la classificazione dei mezzi di contrasto oggi, avviene sulla base dell'osmolarità, in relazione alla quale ne riconosciamo tre tipologie: i mezzi di contrasto ad alta osmolarità (HOCM, non più utilizzati con una osmolarità anche 5 volte superiore a quella del sangue), i mezzi di contrasto a bassa osmolarità (LOCM) ed i mezzi di contrasto isosmolari rispetto al sangue (IOCM). I LOCM restano mezzi di contrasto con una osmolarità dalle 2 alle 3 volte superiore (~600 - ~900 mOsm/kg) rispetto a quella del sangue (290 mOsm/Kg) 1,23,24. Mentre, lo iodixanolo (IOCM) è l'unico mezzo di contrasto isosmolare, e che mantiene la sua caratteristica di pari osmolarità rispetto al sangue a prescindere dalla sua concentrazione di iodio 23,24.

Oggi, si può affermare con ragionevole certezza che i mezzi di contrasto sono farmaci estremamente sicuri.

Tuttavia il rischio di danno renale acuto da mezzo di contrasto, è ancora un evento che può verificarsi, soprattutto quando concorrono all'iniezione di mezzo di contrasto anche altri fattori di rischio associati al singolo paziente, da qui il termine più recente di PC-AKI (post contrast - acute kidney Injury) Il rapido spostamento di fluidi dagli eritrociti a seguito di iniezione di MdC iperosmolare può condurre a modifiche morfologiche, che li rendono meno capaci di deformarsi

e di conseguenza le cellule rigide potrebbero non essere in grado di passare facilmente attraverso i capillari. L'esposizione all'MdC scatena anche modifiche morfologiche nelle cellule endoteliali a scapito del flusso ematico capillare e di conseguenza l'apporto di ossigeno ai reni può essere influenzato negativamente.

Nello specifico, la nefropatia acuta da mezzo di contrasto è una necrosi tubulare acuta. Sono tre i meccanismi principali che concorrono al danno renale dopo somministrazione di MCI: il danno citotossico diretto del MCI sulle cellule tubulari, il danno mediato da radicali liberi dell'ossigeno e l'ipossia su base emodinamica. Si può parlare di AKI qualora si osservi incremento della SCr ≥ 0.3 mg/dl ($26.5 \mu\text{mol/l}$) o $\geq 25\%$ entro 48-72 ore⁵. Soffermandoci sui meccanismi patogenetici, ricordiamo che l'insufficienza renale è quella condizione in cui i reni non riescono più a svolgere adeguatamente la propria fisiologica funzione, che consiste nella regolazione dell'equilibrio idrico-salino, nell'eliminazione di scorie e nella produzione di ormoni come l'eritropoietina. Tale condizione può svilupparsi assai rapidamente (in poche ore o giorni) ed in tali casi si parla di Insufficienza renale acuta (IRA), potenzialmente fatale, oppure svilupparsi molto gradualmente (anche in anni) ed in queste fattispecie si parla di Insufficienza renale cronica (IRC), con potenziale necessità di dialisi e trapianto renale.

Rispetto all'utilizzo dei mezzi di contrasto in TC nell'Unione Europea ogni anno sono effettuati oltre 8 milioni di esami: nel 2019, il 43% di questi ha riguardato pazienti oncologici¹. L'incidenza di danno renale acuto dopo somministrazione endovenosa di MdC (post-contrast acute kidney injury; PC-AKI) nella popolazione generale si attesta al 4,96%¹². Mentre è stato stimato che l'incidenza di AKI dopo somministrazione di MdC nei pazienti oncologici ospedalizzati è del 12%¹.

Nel paziente oncologico l'insufficienza renale acuta, rappresenta un importante fattore prognostico sfavorevole. È stato analizzato che nei pazienti oncologici ospedalizzati che andavano incontro ad episodi di insufficienza renale acuta (AKI), il rischio di mortalità aumentava di 5 volte rispetto ai pazienti oncologici che non andavano incontro a AKI¹³.

In tale popolazione, il danno renale acuto dopo somministrazione endovenosa di MdC riconosce diversi fattori di rischio (età, tipologia di trattamento oncologico, uso di altri agenti nefrotossici e disidratazione), il quale è maggiormente rilevante nei pazienti con tumori maligni - in trattamento attivo - dell'apparato urinario (rene, vie urinarie e vescica) e del fegato (primitivi e secondari) o ematologici. Nel 2018, in Italia, i nuovi casi di tumori del rene e delle vie urinarie sono stati circa 13.400 (nona neoplasia per frequenza; 8.900 casi registrati nei maschi e 4.500 nelle femmine), nello stesso anno i nuovi casi di epatocarcinoma (HCC) sono stati stimati in 12.800 (3% dei nuovi casi di tumore, con un rapporto maschi:femmine di circa 2,2:1), mentre i nuovi casi di tumore della vescica nel 2019 sono stati 29.700 (24.000 tra gli uomini e 5.700 tra le donne, rispettivamente pari al 12% e al 3% di tutti i tumori incidenti).

Ulteriori fattori di rischio, assai importanti, per lo sviluppo di una nefropatia da mezzo di contrasto sono essenzialmente relativi alla funzionalità renale di base, alla nefrotossicità intrinseca dei chemioterapici utilizzati, all'età superiore ai 70 anni e alla presenza di comorbidità: diabete, nefropatia diabetica, disidratazione, scompenso cardiaco congestizio (NYHA classe 3-4) e bassa frazione di eiezione

(FE), recente infarto del miocardio (<24 ore), uso di contropulsatore aortico, ipertensione peri-procedurale e basso ematocrito, anemia, vasculopatia periferica e utilizzo di altri farmaci nefrotossici quali alcuni antibiotici, FANS e immunosoppressori (ciclosporina in primis)¹⁸.

Tuttavia è importante sottolineare che la diffusione della cultura sull'impatto clinico del PC-AKI non deve limitare di per sé l'indicazione alle procedure invasive nel timore di un deterioramento della funzione renale, la quale è spesso a genesi multifattoriale. Per quanto riguarda il PC-AKI nella pratica clinica, i medici di base e tutti gli specialisti coinvolti nella gestione dei pazienti con cancro dovrebbero essere consapevoli delle strategie per ridurre il rischio di questo evento.

In particolare, nei centri di riferimento che trattano tale tipologia di casistica in entità rilevanti, risulta opportuno dotarsi di un programma standardizzato, allo scopo di: stratificare i pazienti e definire le categorie a rischio, definire le eventuali strategie di prevenzione e i ruoli delle diverse figure coinvolte (oncologo, radiologo, nefrologo). La valutazione proattiva del rischio di danno renale da mezzo di contrasto dovrebbe prevedere un approccio multidisciplinare almeno per i casi a maggior rischio; la profilassi di tale danno prevede altresì la scelta del Mezzo di Contrasto più appropriato, nonché una ottimizzazione della dose, contemperando le esigenze diagnostiche con le condizioni cliniche di base e con la natura dei trattamenti antitumorali in corso.

Stante l'aumento globale dell'uso di mezzi di contrasto intravascolari e il loro uso ripetitivo in un gran numero di pazienti, le linee guida e i documenti 3,4,5,6,7,8 riconoscono le comorbidità come un rischio e richiedono una valutazione di queste su base individuale. Ad oggi, l'approccio mirato a ridurre l'incidenza di CI-AKI prevede in primo luogo, l'identificazione dei fattori di rischio e, in secondo luogo, l'idratazione, la farmacoterapia, volta a prevenire la CI-AKI; tuttavia, il valore e le modalità di applicazione più efficace di questi approcci sono ancora non definiti.

Una revisione recentemente pubblicata di 24 documenti di orientamento sulla prevenzione della PC-AKI ha incluso documenti di radiologi, interventisti, nefrologi e team multidisciplinari⁹: ha suggerito che il cospicuo numero di linee guida di pratica clinica disponibili rende complicato individuare le indicazioni più appropriate, pur essendoci consenso sulla necessità di un approccio preventivo della PC-AKI. Tale approccio si basa su attività di screening (determinazione della creatinina sierica basale, con o senza eGFR, in primis) e su strategie più efficaci di implementazione delle linee guida stesse.

Le evidenze 19,20,21,22 sull'argomento suggeriscono l'adozione, a scopo preventivo, della preidratazione salina, nonché di mezzi di contrasto a ridotta osmolarità. Particolarmente per i pazienti ad alto rischio è consigliabile l'utilizzo di un mezzo di contrasto iso-osmolare (IOCM): nello specifico, le linee guida dell'American College of Cardiology e dell'American Heart Association raccomandano l'uso dell'IOCM nei pazienti con cardiopatia ischemica stabile; il Kidney Disease Improving Global Outcomes suggerisce altrettanto nei pazienti con insufficienza renale cronica l'utilizzo di mezzi di contrasto con osmolarità pari a quella del sangue, ossia iso-osmolari. La stessa raccomandazione è evidenziata nel "curriculum" onconefrologico dell'American Society of Nephrology.

OBIETTIVI

A partire dalle sin qui descritte best practice sull'argomento e dalla definizione dei ruoli degli specialisti coinvolti in un setting multidisciplinare per la migliore gestione del paziente oncologico a rischio nefrotossico, obiettivo del presente elaborato è implementare un protocollo standardizzato orientato a prevenire l'insorgenza di danno renale acuto legato alla somministrazione di MdC, nonché quella di effettuare una prima valutazione della sua implementazione in un contesto ospedaliero dell'area di un comune capoluogo italiano, all'interno di un importante Policlinico Universitario.

Benché, per la notevole specificità del tema trattato, non si possa effettivamente parlare di Percorso Clinico Assistenziale (PCA), la metodologia della gestione per processi cui ci si intende richiamare è quella propria dei PCA. I PCA sono interventi complessi per migliorare l'organizzazione assistenziale e favorire decisioni multidisciplinari nella gestione di determinati problemi di salute per determinate categorie di assistiti. In Italia sono richiamati a più riprese dalla normativa nazionale per finalità differenti: standardizzazione dei comportamenti in ottica Evidence based medicine (EBM); approccio multidisciplinare al problema di salute; identificazione del gruppo di pazienti di riferimento; monitoraggio, audit e revisione periodici; monitoraggio e gestione dei tempi di attesa (Piano nazionale di governo delle liste di attesa 2010-2012); gestione processi assistenziali; miglioramento qualità dell'assistenza e monitoraggio esiti (DM 70/2015); esercizio delle buone pratiche clinico-assistenziali per la responsabilità professionale (L. 24/2017).

Nel caso di nostro interesse, come nell'ambito di un Percorso, è necessario identificare in modo chiaro i pazienti di interesse (stratificando, nella fattispecie, sulla base del rischio), definire strategie assistenziali appropriate (in questo caso, sostanzialmente in ottica preventiva e diagnostica) e favorire la gestione integrata del paziente all'interno delle strutture ospedaliere coinvolte e nell'ambito della rete, definendo puntualmente i ruoli dei professionisti coinvolti. Nel caso di specie, non ci si riferisce ebbene alla gestione complessiva di un peculiare problema di salute, bensì alla definizione di regole evidence based e validate real world relative ad uno specifico segmento dell'iter assistenziale, nel presente elaborato si fa pertanto riferimento al termine Procedura Clinica.

MATERIALI E METODI

Le principali evidenze relative all'ambito di studio sono state applicate nello specifico contesto dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone" di Palermo, previa la creazione di un gruppo multidisciplinare comprendente specialisti di ambito oncologico, radiologico e nefrologico operanti nelle strutture suddette. L'Azienda Ospedaliera Universitaria "P. Giaccone" di Palermo è un'Azienda ospedaliera universitaria integrata con il SSN che dispone di

491 posti letto per acuti (433 ricovero ordinario, 58 day hospital) e 36 posti letto per post-acuti (35 ricovero ordinario, 1 day hospital).

Sostanzialmente, l'esperienza sul campo è consistita nell'applicazione di un modello organizzativo relativamente alla TC (esame di diagnostica strumentale più frequentemente effettuato nei pazienti oncologici) per la prevenzione della PC-AKI attraverso la stratificazione dei pazienti oncologici per fattori di rischio e l'implementazione di strategie preventive adeguate al profilo di rischio.

È stata effettuata una revisione delle best practice e dei ruoli nel setting multidisciplinare per la migliore gestione del paziente oncologico a rischio nefrotossico, ed è stato condotto uno studio osservazionale di pazienti arruolati in modo consecutivo e prospettico per un'analisi retrospettiva dei fattori chiave di un modello multidisciplinare per la gestione di tale tipologia di pazienti, nonché delle criticità incontrate nell'applicazione esplicitando le soluzioni implementate. Lo studio ha preso avvio ad inizio marzo 2021 e si riportano i risultati ottenuti fino a settembre 2021. In particolare, l'obiettivo primario è consistito nello studio della fattibilità dell'applicazione nella routine clinica di una check-list evidence based, quale strumento di supporto alle decisioni cliniche (clinical decision support system, CDSS), mirato a stratificare il rischio di PC-AKI nel paziente oncologico per un successivo indirizzo al trattamento preventivo più appropriato.

Obiettivi secondari sono un incremento dell'appropriatezza organizzativa internamente alle Unità di Diagnostica per Immagini interessate e la definizione di un processo standardizzato di coinvolgimento multidisciplinare per pazienti oncologici da sottoporre a TC con mezzo di contrasto.

Implicazioni pratiche ulteriori sono una concentrazione delle risorse nell'attuazione di strategie preventive e di monitoraggio nei pazienti a più alto rischio, maggiori elementi di discussione con paziente e familiari per condividere le strategie diagnostiche e terapeutiche con relativi rischi e benefici (mediante consenso informato) ed una migliore programmazione dei tempi di ricovero e di follow-up.

I criteri di inclusione per l'arruolamento dei pazienti sono stati: età ≥ 18 anni, sussistenza di una patologia oncologica, percorso diagnostico che include esecuzione di TC su indicazione dell'oncologo, firma del consenso informato.

I criteri di esclusione sono consistiti nella minore età, nello stato di gravidanza e nell'allattamento in corso.

Nella seguente tabella sinottica sono riportati gli **elementi di valutazione per l'identificazione del rischio di danno** renale acuto da Mezzo di Contrasto nel paziente oncologico 1:

IDENTIFICAZIONE DEL RISCHIO DI CI-AKI (DANNO RENALE ACUTO DA MEZZO DI CONTRASTO) NEL PAZIENTE ONCOLOGICO			
ELEMENTO DI VALUTAZIONE	Caratteristiche di rischio ALTO	Caratteristiche di rischio MEDIO	Caratteristiche di rischio BASSO
FUNZIONALITÀ RENALE DI BASE	Insufficienza Renale Cronica o eGFR < 30 ml/min/1.73 mq	eGFR compreso tra 30 e 45 ml/min/1.73 mq	eGFR compreso tra 45 e 60 ml/min/1.73 mq
ETÀ	≥ 70 anni	≥ 60 anni	< 60 anni
FRAZIONE DI EIEZIONE/INSUFFICIENZA CARDIACA (IC)	EF < 30% o IC in classe NYHA ≥ III	EF < 35% o IC in classe NYHA < III	EF < 45% o IC in classe NYHA I
VOLUME DEL MEZZO DI CONTRASTO DA SOMMINISTRARE (mL)	≥ 250 mL	140-250 mL	< 140 mL
DIABETE	diabete scompensato	diabete in compenso con patologie sistemiche	diabete in compenso senza patologie sistemiche
CONCENTRAZIONE EMATICA DELL'EMOGLOBINA	Hb < 9,5 g/dl	Hb < 11 g/dl	Hb < 14,5 g/dl
TIPOLOGIA DI NEOPLASIA	presenza di tumore del rene, della pelvi renale e uroteliale	altri tumori in terapia	altri tumori non in terapia
UTILIZZO RECENTE DI FARMACI NEFROTOSICI E/O DI MEZZO DI CONTRASTO	farmaci nefrotossici assunti negli ultimi 7 gg e/o utilizzo di MdC nelle ultime 48 h	farmaci nefrotossici assunti dai 7 ai 45 gg precedenti e/o esami con MdC effettuati dai 3 ai 7 gg precedenti	non assunzione di farmaci nefrotossici negli ultimi 45 gg e/o effettuazione di esami con MdC negli ultimi 8 gg
NUMERO DI FARMACI NEFROTOSICI IN ASSUNZIONE	3 concomitanti	2 concomitanti	1

Si riporta di seguito la **scheda di assessment** conseguentemente predisposta e finalizzata alla definizione del rischio di danno renale acuto da Mezzo di contrasto (PC-AKI) nel paziente oncologico. Si tratta di una check-list comprendente 9 item, i quali consentono nell'insieme di classificare il paziente in 3 profili di rischio - alto, medio e basso - con differente prosieguo dell'iter assistenziale.

ITEM 1: FUNZIONALITÀ RENALE DI BASE

- Insufficienza Renale Cronica (3 punti)
- eGFR < 30 ml/min/1.73 m² * (3 punti)
- eGFR compreso tra 30 e 45 ml/min/1.73 m² * (2 punti)
- eGFR compreso tra 45 e 60 ml/min/1.73 m² * (1 punto)

ITEM 2: ETÀ

- ≥ 70 anni (3 punti)
- ≥ 60 anni (2 punti)
- < 60 anni (1 punto)

ITEM 3: FRAZIONE DI EIEZIONE/INSUFFICIENZA CARDIACA (IC)

- EF < 30% o IC in classe NYHA \geq III (3 punti)
- EF < 35% o IC in classe NYHA < III (2 punti)
- EF < 45% o IC in classe NYHA I (1 punto)
- EF > 45% o assenza di IC (0 punti)

ITEM 4: VOLUME DEL MEZZO DI CONTRASTO DA SOMMINISTRARE

- \geq 250 mL (3 punti)
- 140-250 mL (2 punti)
- < 140 ml (1 punto)

ITEM 5: DIABETE

- diabete scompensato (3 punti)
- diabete in compenso con patologie sistemiche (2 punti)
- diabete in compenso senza patologie sistemiche (1 punto)
- assenza di diabete (0 punti)

ITEM 6: CONCENTRAZIONE EMATICA DELL'EMOGLOBINA

- Hb < 9,5 g/dl (3 punti)
- Hb < 11 g/dl (2 punti)
- Hb < 14,5 g/dl (1 punto)
- Hb > 14,5 g/dl (0 punti)

ITEM 7: TIPOLOGIA DI NEOPLASIA

- presenza di tumore del rene, della pelvi renale e uroteliale (3 punti)
- presenza di tumore epatico (3 punti)
- presenza di mieloma (3 punti)
- altri tumori in terapia (2 punti)
- altri tumori non in terapia (1 punto)

ITEM 8: UTILIZZO RECENTE DI FARMACI NEFROTOSSICI E/O DI MEZZO DI CONTRASTO

- farmaci nefrotossici assunti negli ultimi 7 gg e/o utilizzo di MdC nelle ultime 48 h (3 punti)
- farmaci nefrotossici assunti dai 7 ai 45 gg precedenti e/o esami con MdC effettuati dai 3 ai 7 gg precedenti (2 punti)
- non assunzione di farmaci nefrotossici negli ultimi 45 gg e/o effettuazione di esami con MdC negli ultimi 8 gg (1 punto)

ITEM 9: NUMERO DI FARMACI NEFROTOSSICI IN ASSUNZIONE

- 3 concomitanti (3 punti)
- 2 concomitanti (2 punti)
- 1 (1 punto)
- 0 (0 punti)

Il paziente è inserito nel **profilo di rischio ALTO**:

- nel caso in cui per l'ITEM 1 siano totalizzati 3 punti, a prescindere dal punteggio relativo agli altri ITEM;
- nel caso in cui per almeno un ITEM siano totalizzati 3 punti e per almeno un altro item siano totalizzati quantomeno 2 punti;
- nel caso in cui per almeno tre ITEM siano totalizzati almeno 2 punti;
- nel caso in cui per almeno cinque ITEM sia totalizzato almeno 1 punto.

Il paziente è inserito nel profilo di rischio MEDIO:

- nel caso in cui per l'ITEM 1 e per un secondo ITEM siano totalizzati 2 punti.

Il paziente è inserito nel profilo di rischio BASSO:

- in tutti i casi non menzionati precedentemente.

Relativamente alla definizione del profilo di rischio, è stata effettuata una valutazione pilota su 54 pazienti afferenti alla casistica trattata nella struttura ospedaliera di riferimento (test di applicabilità su base retrospettiva), in regime di day service con diagnosi di tumore solido, «candidati» a TC con mezzo di contrasto.

Nel CDSS così predisposto, per i pazienti inseriti nel profilo di rischio ALTO è necessario prevedere:

- consulto con lo specialista nefrologo e se l'imaging con mdc non è controindicato eseguire:
 - protocolli di idratazione nella fase precedente ed in quella successiva all'effettuazione dell'esame con somministrazione di Mezzo di Contrasto;
 - utilizzo di Mezzo di Contrasto iso-osmolare alla minima dose diagnostica.

Nei pazienti inseriti nel profilo di rischio MEDIO è necessario prevedere:

- consulto con lo specialista nefrologo in casi selezionati;
- protocolli di idratazione nella fase precedente ed in quella successiva all'effettuazione dell'esame con somministrazione di Mezzo di Contrasto;
- utilizzo del Mezzo di Contrasto iso-osmolare

Nei pazienti inseriti nel profilo di rischio BASSO non sono previste particolari precauzioni.

Poiché è indicativo di danno renale acuto (CI-AKI), in presenza di un incremento della creatininemia pari o superiore a 0,3 mg/dl (26.5 μmol/l) o di almeno il 25% rispetto al valore basale¹, si ritiene appropriato effettuare un dosaggio della creatininemia (SCr) a distanza di 48-72 ore dall'effettuazione dell'esame diagnostico con Mezzo di Contrasto nei pazienti ad alto rischio che vengono sottoposti ad esame con mezzo di contrasto.

Nel corso dello studio è stata utilizzata una cartella elettronica (simil eCFR) nella quale i dati sono stati inseriti dallo specialista per la misurazione della performance del modello gestionale (o da un suo delegato), responsabile della qualità dei dati registrati nella cartella. In ossequio alle normative, tutti i dati di ogni soggetto partecipante allo studio sono stati acquisiti in un documento clinico (cartella clinica/cartella ambulatoriale o altro documento corrispondente) a conferma dei dati raccolti nelle eCFR. Lo studio è stato condotto in conformità con le norme di buona pratica clinica e con le normative vigenti. Il Comitato Etico Indipendente

(IEC)/Institutional Review Board (IRB) ha esaminato e approvato il protocollo di studio.

RISULTATI

Per quanto riguarda il campione di 54 pazienti considerato nella valutazione pilota, esso era così composto:

- 30 pazienti di sesso maschile (55,6%) e 24 di sesso femminile (44,4%);
- 15 pazienti avevano un'età pari o superiore ai 70 anni (27,8%), 39 pazienti avevano un'età inferiore ai 70 anni (72,2%);
- 5 pazienti (9,3%) erano affetti da tumore renale, 49 pazienti (90,7%) erano invece affetti da tumori che di per sé non hanno particolare influenza sulla funzionalità renale (che invece è esercitata - nello specifico - dai tumori dell'apparato urinario e dai mielomi).

L'applicazione del CDSS come sopra specificato ha portato a definire 17 pazienti come ad alto rischio per PC-AKI (31,5%), 13 pazienti come a rischio medio di PC-AKI (24,1%), 24 pazienti come a rischio basso per PC-AKI.

I 17 pazienti a rischio alto presentavano in 3 casi 4 fattori di rischio (17,6%), in 2 casi 3 fattori di rischio (11,8%), in 9 casi 2 fattori di rischio (52,9%) e in 3 casi un fattore di rischio (17,6%).

Tali esiti hanno portato il gruppo di lavoro a ritenere che il CDSS così configurato portasse, in alcuni casi, alla possibilità di sovrastimare il rischio clinico di PC-AKI, come per esempio nel caso della presenza di anemia. Infatti, nonostante quest'ultima rappresenti un noto fattore di rischio, l'elevato punteggio attribuito alla riduzione dei valori di emoglobina (Hb < 9,5 g/dl: 3 punti; Hb < 11 g/dl: 2 punti), e l'elevata frequenza con cui questa condizione viene riscontrata nei pazienti con tumore in trattamento antineoplastico, hanno contribuito a classificare un'elevata quota di pazienti come soggetti ad alto rischio di PC-AKI.

La scheda di *assessment* è stata pertanto ridefinita come segue:

ITEM 1: FUNZIONALITÀ RENALE DI BASE

- eGFR > 60 ml/min/1.73 m²
- eGFR < 30 ml/min/1.73 m² *
- eGFR compreso tra 30 e 45 ml/min/1.73 m² *
- eGFR compreso tra 45 e 60 ml/min/1.73 m² *

ITEM 2: ETÀ ≥ 70 anni < 70 anni**ITEM 3: FRAZIONE DI EIEZIONE/INSUFFICIENZA CARDIACA (IC)** EF $< 30\%$ o IC in classe NYHA \geq III EF $\geq 30\%$ o IC in classe NYHA $<$ III**ITEM 4: DIABETE** diabete scompensato diabete compensato**ITEM 5: CONCENTRAZIONE EMATICA DELL'EMOGLOBINA** Hb $< 9,5$ g/dl Hb $\geq 9,5$ g/dl**ITEM 6: TIPOLOGIA DI NEOPLASIA** presenza di tumore del rene, della pelvi renale, del fegato e mieloma uroteliale altri tumori**ITEM 7: UTILIZZO RECENTE DI FARMACI NEFROTOSSICI** farmaci nefrotossici assunti negli ultimi 7 gg non assunzione di farmaci nefrotossici negli ultimi 7 gg**ITEM 8: UTILIZZO RECENTE DI FARMACI NEFROTOSSICI E/O DI MEZZO DI CONTRASTO** esami con Mdc effettuati nelle ultime 48 h Non iniezione di Mdc nelle ultime 48 h

*eGFR è calcolato con la formula di Cockcroft-Gault

$$eGFR = [(140 - \text{età}) \times \text{peso corporeo}(\text{kg})] / [\text{creatinina plasmatica}(\text{mg/dl}) \times 72]$$

Nelle donne si moltiplica per 0,85 (a causa della massa muscolare meno sviluppata)

Sono stati attribuiti dei punteggi come di seguito specificato:

- ai pazienti con eGFR (item 1) <30 ml/min sono assegnati 5 punti;
- ai pazienti con eGFR (item 1) compreso tra 30 e 45 ml/min sono assegnati 4 punti;
- ai pazienti con eGFR (item 1) compreso tra 45 e 60 ml/min è assegnato 1 punto;
- ai pazienti con eGFR (item 1) ≥ 60 ml/min sono assegnati 0 punti.

Ai pazienti cui relativamente all'item 1 è stato assegnato almeno 1 punto, è attribuito un ulteriore punto per ciascun eventuale ulteriore fattore di rischio tra quelli considerati nei restanti item.

Un punteggio complessivo ≥ 5 consente di definire il paziente come ad alto rischio alto di sviluppare CI-AKI; un punteggio complessivo compreso tra 2 e 4 definisce il paziente come a rischio medio; un punteggio complessivo compreso tra 0 e 1, invece, definisce il paziente come a rischio basso.

Di seguito si riporta la tabella con il raffronto tra gli esiti dell'applicazione del CDSS nella precedente e nella nuova formulazione:

Paziente	Rischio definito dal CDSS nella prima formulazione	Rischio definito dal CDSS ridefinito	Concordanza
1	ALTO	MEDIO	NO
2	ALTO	ALTO	SI
3	BASSO	BASSO	SI
4	BASSO	BASSO	SI
5	MEDIO	BASSO	NO
6	BASSO	BASSO	SI
7	ALTO	ALTO	SI
8	MEDIO	BASSO	NO
9	ALTO	MEDIO	NO
10	MEDIO	BASSO	NO
11	ALTO	MEDIO	NO
12	BASSO	BASSO	SI
13	BASSO	BASSO	SI
14	BASSO	BASSO	SI
15	ALTO	MEDIO	NO

16	MEDIO	BASSO	NO
17	BASSO	BASSO	SI
18	BASSO	BASSO	SI
19	MEDIO	BASSO	NO
20	BASSO	BASSO	SI
21	BASSO	BASSO	SI
22	ALTO	MEDIO	NO
23	BASSO	BASSO	SI
24	BASSO	BASSO	SI
25	MEDIO	BASSO	NO
26	MEDIO	BASSO	NO
27	ALTO	MEDIO	NO
28	ALTO	ALTO	SI
29	MEDIO	BASSO	NO
30	ALTO	BASSO	NO
31	BASSO	BASSO	SI
32	BASSO	BASSO	SI
33	MEDIO	BASSO	SI
34	BASSO	BASSO	SI
35	BASSO	BASSO	SI
36	BASSO	BASSO	SI
37	ALTO	ALTO	SI
38	ALTO	MEDIO	NO
39	ALTO	ALTO	SI
40	BASSO	BASSO	SI
41	ALTO	MEDIO	NO
42	ALTO	MEDIO	NO
43	MEDIO	BASSO	NO
44	MEDIO	BASSO	NO
45	BASSO	BASSO	SI
46	MEDIO	BASSO	NO
47	BASSO	BASSO	SI
48	BASSO	BASSO	SI
49	MEDIO	BASSO	NO
50	BASSO	BASSO	SI
51	BASSO	BASSO	SI
52	BASSO	BASSO	SI
53	ALTO	MEDIO	NO
54	ALTO	MEDIO	NO

Si riscontra concordanza in 30 pazienti (55,6%), mentre non si riscontra concordanza in 24 pazienti (44,4%). In questi il grado di rischio è stato ridefinito

con variazioni verso classi a minor gravità, con esiti che sono stati valutati come maggiormente appropriati da parte del gruppo di lavoro.

Nel dettaglio, l'applicazione del CDSS nella nuova formulazione sui 54 pazienti dello studio pilota ha dato i seguenti risultati:

- è stato riscontrato un livello di rischio basso per PC-AKI (score 0-1) in 38 pazienti, di cui 36 con eGFR \geq 60 ml/min e 2 con eGFR compreso tra 45 e 60 ml/min e nessun altro fattore di rischio
- è stato riscontrato un livello di rischio medio per PC-AKI (score 2-4) in 11 pazienti, di cui 4 con eGFR \geq 60 ml/min e più fattori di rischio (età, diabete e assunzione di farmaci nefrotossici, tumore del rene), 5 con eGFR compreso tra 45 e 60 e più fattori di rischio e 2 con eGFR compreso tra 30 e 45 e nessun altro fattore di rischio
- è stato riscontrato un livello di rischio alto per PC-AKI (score \geq 5) in 5 pazienti, di cui 4 con eGFR compreso tra 30 e 45 (età, diabete e assunzione di farmaci nefrotossici, tumore del rene) e 1 con eGFR $<$ 30 ml/min ed altri fattori di rischio (età e tumore del rene)

Pertanto, Il 30% dei pazienti oncologici screenati presentava un profilo di rischio medio-alto di insorgenza di PC-AKI.

Nella tabella che segue è delineata in modo schematico il CDSS con valutazione multidisciplinare applicato nella valutazione del rischio in questione:

Ruoli		Operatività			
Oncologo	1. analisi condizioni cliniche/fattori di rischio				
	2. Classificazione paziente in classi di rischio				
	←			↓	→
	Paziente a rischio ALTO	Paziente a rischio medio		Paziente a rischio basso	
	Richiede consulenza nefrologica	comunica al radiologo la classe di rischio nella richiesta di CECT		comunica al radiologo la classe di rischio nella richiesta di CECT	
Nefrologo	↓				
	valuta la fattibilità dell'esame; stabilisce la strategia preventiva più adeguata; richiede eventuali ulteriori esami per una valutazione più accurata	↓			
Radiologo	↓				
	segue quanto raccomandato dal nefrologo e utilizza adeguato volume di mdc	segue quanto previsto dal protocollo per la gestione del paziente a medio rischio		segue quanto previsto dal protocollo per la gestione del paziente a basso rischio	

- Per i pazienti a rischio medio e alto i protocolli di prevenzione condivisi nel gruppo di lavoro hanno previsto in termini di nefroprotezione pre e post esame con mezzo di contrasto iodato per via endovenosa con esposizione renale di secondo passaggio, la somministrazione di bicarbonato di sodio 1,4% ev, alla velocità: 3 ml/kg/h, per 1 ora prima dell'esame o soluzione fisiologica 0,9 % alla velocità di 1 ml/kg/h per 3-4 ore prima e 4-6 ore dopo l'esame
- La misurazione della creatinina sierica al basale effettuata almeno 7 giorni prima dell'esame TC con mezzo di contrasto
- Nei pazienti a rischio alto, è raccomandata la sospensione della terapia attiva a base di cisplatino se effettuata nei 5 o 7 giorni prima della somministrazione di mdc e di considerare almeno un intervallo di 14 giorni tra la somministrazione di bifosfonati e il mdc e la valutazione dei livelli di creatinina sierica entro le 48/72 h dalla somministrazione del Mdc.

Il paziente che arriva in radiologia per effettuare l'esame segue un percorso dedicato sulla base della classe di rischio identificata dall'oncologo ed indicata nella richiesta di esame.

Il paziente classificato in medio e alto rischio viene sottoposto ad idratazione pre-esame TC.

Dal punto di vista logistico - organizzativo, l'assetto ottimale prevede che l'idratazione pre-esame venga effettuata all'interno del reparto di Oncologia Medica e la post-idratazione, in una Room dedicata in prossimità della sala TC.

Inoltre, quando il paziente è identificato come ad alto rischio, la richiesta di controllo della S_{Cr} a 48/72 h dopo l'iniezione del mezzo di contrasto viene effettuata dall'oncologo medico. (figura Y)

Per quanto riguarda la fase dell'esame TC con mezzo di contrasto e della scelta del mezzo di contrasto da iniettare, è stato previsto l'utilizzo dell'isomolare almeno nei pazienti classificati a rischio medio e alto. Per questi ultimi, particolare attenzione è stata posta, più che al volume di mezzo di contrasto da somministrare, alla quantità di iodio necessaria per un enhancement efficace, cioè basando il calcolo del volume da somministrare sul rapporto mg Iodio/kg peso corporeo e sulla concentrazione del mezzo di contrasto scelto, mantenendo il rapporto $gl/eGFR$ compreso tra 0 e 1.

DISCUSSIONE

Nel presente elaborato abbiamo applicato le linee guida vigenti per la classificazione dei pazienti oncologici da sottoporre a TC renale con MdC, applicando una stratificazione sulla base del rischio da PC-AKI.

Nel campione in esame abbiamo rilevato una discordanza del 44,4% relativamente al grado di rischio per i singoli pazienti calcolato mediante un algoritmo ricavato in maniera diretta dalle linee guida sul tema e quanto invece calcolato tramite un algoritmo rivisitato sulla base delle valutazioni sul campo svolte dall'equipe multidisciplinare composta da radiologo, nefrologo ed oncologo.

È da ricordare che i mezzi di contrasto iodati per via endovenosa sono comunemente usati per l'esecuzione di TC, ai fini di una migliore valutazione della patologia in atto e della determinazione del grado di risposta al trattamento. Sebbene i pazienti abbiano tratto beneficio dal loro uso, i mezzi di contrasto iodati storicamente sono stati evitati o utilizzati con ritardo nei pazienti con ridotta funzionalità renale a causa dei rischi percepiti di danno renale acuto indotto dal contrasto (PC-AKI). Ciò, evidentemente, può determinare un potenziale danno indiretto, correlato a diagnosi ritardate e diagnosi errate.

I dati in nostro possesso dimostrano la necessità di ridiscutere alcuni criteri relativi alla classificazione del rischio del paziente oncologico da sottoporre ad imaging tomografico con MdC.

Infatti, sebbene il ruolo della tomografia computerizzata con mezzo di contrasto sia estremamente importante per caratterizzare e stadiare correttamente la malattia, per monitorare la risposta ai trattamenti antitumorali e per monitorare il rischio di

progressione o recidiva durante il follow up, ogni paziente deve essere sottoposto ad un'attenta valutazione rischi-benefici, anche in considerazione del fatto che – come dimostra il campione da noi analizzato – si tratta di soggetti anziani con comorbidità, inclusa la malattia renale acuta e cronica (CKD) 1.

A causa del ruolo critico svolto dai mezzi di contrasto nell'imaging medico moderno, oncologi, nefrologi e radiologi sono regolarmente impegnati nel bilanciare i potenziali rischi della somministrazione di mezzi di contrasto con i benefici diagnostici. Tuttavia, il processo decisionale clinico in pazienti potenzialmente a rischio di danno renale acuto (AKI) è spesso fonte di confusione, incertezza ed eterogeneità. Ciò è dovuto in parte alle mutevoli percezioni sugli effettivi rischi dei moderni mezzi di contrasto, ai miglioramenti nella metodologia scientifica utilizzata per studiare questi eventi avversi, all'introduzione - sebbene incompleta - di nuove conoscenze nella pratica scientifica e all'incertezza sull'interpretazione di studi osservazionali controllati recentemente condotti 11. In particolare, oltre ad una strategia preventiva mediante la preidratazione salina, l'uso di un MdC iso-osmolare soprattutto nei pazienti ad alto e a medio rischio è assai indicato, in linea con le più rilevanti raccomandazioni in merito da parte delle società scientifiche 1,19,20,21,22. Come accennato nell'introduzione, i mezzi di contrasto sono classificati in relazione alla loro osmolarità rispetto al sangue, la quale rappresenta l'entità della pressione osmotica esercitata dalla soluzione nei confronti delle membrane cellulari ed è tanto minore quanto è ridotto il numero di molecole disciolte nella soluzione stessa. In particolare, lo iodixanolo è un mezzo di contrasto che mantiene la sua caratteristica di pari osmolarità rispetto al sangue a prescindere dalla sua concentrazione di iodio 23,24. Nelle cellule dei tubuli renali, rispetto a mezzi di contrasto a bassa osmolarità come iopamidolo e ioexolo, lo iodixanolo ha mostrato di indurre un minor grado di necrosi e di apoptosi (con meccanismo dose-dipendente) e minor citotossicità: pertanto è risultato essere significativamente meno nefrotossico²⁵.

La preferibilità dei mezzi di contrasto iso-osmolari si è altresì significativamente evidenziata – in tempi recenti – in popolazioni specifiche di pazienti anche a prescindere dalla sussistenza di una concomitante problematica oncologica: relativamente all'effettuazione di angiografie coronariche ed all'ambito cardiologico interventistico, ad esempio, l'utilizzo degli IOCM è stato seguito da minor incidenza di effetti avversi rispetto all'utilizzo dei LOCM, con – in particolare – una minor mortalità nei pazienti contestualmente affetti da insufficienza renale cronica^{26,27,28}.

Ad ogni modo, nei pazienti oncologici in particolare, Il PC-AKI rimane una problematica senza dubbio rilevante oltre che frequente; dovrebbe essere mandatorio cercare di prevenirla nei pazienti a rischio, con l'implementazione di protocolli dedicati, in coerenza con quanto sin qui esposto.

Da un punto di vista metodologico, l'esperienza descritta nel presente lavoro – principalmente per quanto attiene all'applicazione sul campo del CDSS in questione – ha inoltre testimoniato come non sia generalmente semplice individuare nell'immediato un algoritmo utile a standardizzare la gestione di fattispecie clinicamente complesse quale la prevenzione del PC-AKI. La realizzazione di valutazioni pilota, come quella in questo caso condotta, può

costituire un valido strumento di armonizzazione tra la solidità dei riferimenti derivanti dalla evidence based medicine e la tangibilità dei dati di real world, con conseguente eventuale rivisitazione degli algoritmi in prima battuta predisposti.

Relativamente ai limiti dello studio qui descritto, è opportuno ricordare come la composizione del campione - sia pur selezionato tra pazienti che in maniera continuativa hanno avuto accesso ad un Policlinico universitario - possa aver risentito dell'effetto della pandemia da SARS-CoV-2, ossia può essersi realizzata una selezione di casi costituita da pazienti che hanno risentito meno di altri dei timori del rischio di contagio, sebbene si trattasse comunque di pazienti ambulatoriali che non presentavano un livello di gravità tale a rendere necessario il ricovero in urgenza/emergenza.

CONCLUSIONI

Il modello decisionale basato sulle innovazioni organizzative citate nel presente lavoro e, soprattutto, sulla scheda di assessment così prodotta, rappresenta un elemento di riflessione nonché un'opportunità di esperienze di condivisione tra i centri.

Certamente, l'utilizzo e la periodica revisione qualificata di strumenti di supporto alla decisione clinica come quello in questione sul rischio da PC-AKI, favorisce un significativo incremento della sensibilità e della consapevolezza degli specialisti relativamente al problema di salute.

Previo utilizzo dell'algoritmo citato, è possibile assicurare la preventiva valutazione della funzionalità renale in tutti i pazienti oncologici, prevedendo necessariamente un approccio multidisciplinare relativamente alle misure di prevenzione del danno renale da mezzo di contrasto quantomeno nei casi con livello di rischio medio-alto.

L'incremento dell'appropriatezza clinica così prodotto si declina anche nell'ambito del rischio clinico in termini di prevenzione di errori quali le iniezioni di mezzo di contrasto ripetute e ravvicinate, che in tal modo sarebbero evitate in modo sistematico salvo casi del tutto particolari, oltre a rendere più consapevole l'utilizzo di mezzi di contrasto a più basso rischio come quelli iso-osmolari.

Ad ogni modo, risulta opportuno ampliare l'applicazione della scheda di assessment su una casistica maggiormente numerosa rispetto a quella inclusa nel pilota, auspicabilmente in una fase dove l'impatto del probabile bias di selezione cagionato dalla pandemia da SARS-CoV-2 sia decisamente ridotto o svanito.

Ulteriore step, a seguito del completamento di detta valutazione, potrà essere costituito da un'analisi pre-post relativamente all'impatto clinico in termini di incidenza da PC-AKI, al fine di poter dimensionare oggettivamente i reali effetti dell'utilizzo del CDSS.

Ringraziamenti

Si ringrazia General Electric Healthcare per il supporto non condizionato alla realizzazione del presente lavoro.

BIBLIOGRAFIA

1. Cosmai L, Porta C, Privitera C, Gesualdo L, Procopio G, Gori S, Laghi A. Acute kidney injury from contrast-enhanced CT procedures in patients with cancer: white paper to highlight its clinical relevance and discuss applicable preventive strategies. *ESMO Open*. 2020 Volume: 5 Issue: 2 OI: 10.1136/esmooopen-2019-000618
2. Ali A, Bhan C, Malik MB, Ahmad MQ, Sami SA. The Prevention and Management of Contrast-induced Acute Kidney Injury: A Mini-review of the Literature. *Cureus* 2018. Sep 11;10(9):e3284. doi: 10.7759/cureus.3284.
3. The Royal College of Radiologists. Standards for intravascular contrast agent administration to adult patients. 3rd edn. London: The Royal College of Radiologists; 2015.
4. The Renal Association, The British Cardiovascular Intervention Society, The Royal College of Radiologists. Prevention of contrast induced acute kidney injury (CI-AKI) In adult patients; 2013.
5. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), Acute kidney injury working group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int* 2012; 2: 1-138.
6. Canadian Association of Radiologists. Consensus guidelines for the prevention of contrast induced nephropathy. Ontario, Canada: Canadian association of radiologists; 2011.
7. European Society of Urogenital Radiology. ESUR Guidelines on Contrast media. v. 9.0. 2016.
8. The Royal Australian and New Zealand College of Radiologists (RANZCR). Iodinated contrast administration. Sydney: RANZCR; 2009.
9. Harris MA, Snaith B, Clarke R. Strategies for assessing renal function prior to outpatient contrast-enhanced CT: a UK survey. *Br J Radiol*. 2016 Nov;89(1067):20160077. doi: 10.1259/bjr.20160077. Epub 2016 Sep 14.
10. American College of Radiology. ACR Manual on Contrast Media 2021. ACR Committee on Drugs and Contrast Media. SBN: 978-1-55903-012-0
11. Davenport MS, Perazella MA, Yee J, Dillman JR, Fine D, McDonald RJ, Rodby RA, Wang CL, Weinreb JC. 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, <https://doi.org/10.1148/radiol.2019192094>
12. Moos SI, Van Vemde DNH, Stoker J, Bipat S. Contrast induced nephropathy in patients undergoing intravenous (IV) contrast enhanced computed tomography (CECT) and the relationship with risk factors: A meta-analysis. *Eur J Radiol* 2013 Sep;82(9):e387-99. doi: 10.1016/j.ejrad.2013.04.029. Epub 2013 May 25.
13. Salahudeen AK, Doshi SM, Pawar T, Nowshad G, Lahoti A, Shah P. Incidence rate, clinical correlates, and outcomes of AKI in patients admitted to a comprehensive cancer center. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013. Mar;8(3):347-54. doi: 10.2215/CJN.03530412. Epub 2012 Dec 14.

14. Juwon L, Jang G, Kim S, Kim D, Lee J, Park H, Lee J, Kim S, Kim Y, Kim SY, Yang JW, Gwoo S, Kim YN, Shin HS, Jung Y, Rim H. Outcomes of acute kidney injury patients with and without cancer. *Ren Fail.* 2015 Nov;37(10):332-7
15. Christiansen CF, Berg Johansen M, Langeberg WJ, Fryzek JP, Sørensen HT. Incidence of acute kidney injury in cancer patients: a Danish population-based cohort study. *Eur J Intern Med* 2011 Aug;22(4):399-406. doi: 10.1016/j.ejim.2011.05.005. Epub 2011 Jun 8.
16. Ronco C., Maioli M., Lorusso V., Cruz D. N., Stacul F., Nefropatia da mezzo di contrasto: risoluzioni del gruppo di studio vikisafe (Visipaque Kidney SAFety effEct), *G Ital Nefrol*, vol. 29, 2012, pp. 183-204.
17. Stacul F, van der Molen AJ, Reimer P, et al. Contrast induced nephropathy: update ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *Eur Radiol.* 2011 Dec;21(12):2527-41. doi: 10.1007/s00330-011-2225-0. Epub 2011 Aug 25.
18. Raccomandazioni intersocietarie SIRM-SIN-AIOM, Valutazione e prevenzione del danno renale nel paziente da sottoporre a esami con mezzo di contrasto, 2020
19. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. . ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of cardiology Foundation/American heart association Task force on practice guidelines, and the American College of physicians, American association for thoracic surgery, preventive cardiovascular nurses association, Society for cardiovascular angiography and interventions, and society of thoracic surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2012;2012:e44-164
20. KDIGO Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease, 2012. Available: www.kidney-international.org
21. American Society of Nephrology Curriculum Onco-Nephrology, 2016. Available: www.asn-online.org/education/distancelearning/curricula/onco/
22. American Society of Nephrology Curriculum geriatric nephrology, 2018. Available: www.asn-online.org/education/distancelearning/curricula/geriatrics/
23. Genovesi E, Romanello M, De Caterina R. La nefropatia da mezzo di contrasto in cardiologia. *G Ital Cardiol* 2016;17(12):984-1000
24. Davidson C, Stacul F, McCullough PA, et al. Contrast Medium Use. *The American Journal of Cardiology* 2006, 98 (6A):42K-58K.
25. Netti GS, Prattichizzo C, Montemurno E, et al. Exposure to low- vs iso-osmolar contrast agents reduces NADPH-dependent reactive oxygen species generation in a cellular model of renal injury. *Free Radical Biology and Medicine* 2014; 68: 35-42.
26. McCullough PA, Brown JR. Effects of intra-arterial and intravenous iso-osmolar contrast medium (iodixanol) on the risk of contrast-induced acute kidney injury: a meta-analysis. *Cardiorenal Med* 2011;1:220-34

27. Dong M, Jiao Z, Liu T, et al. Effect of administration route on the renal safety of contrast agents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Nephrol* 2012; 25 (03): 290-301
28. Wang YC, Tang A, Chang D, et al. Long-Term Adverse Effects of Low-Osmolar Compared With Iso-Osmolar Contrast Media After Coronary Angiography. *Am J Cardiol.* 2016;118 (7):985-90

Referente:

Dott. Gabriele Giubbini

Direzione Sanitaria, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli
IRCCS

Largo Gemelli, 8 - 00168 Roma

Tel. 06.30159909

e-mail: gabriele.giubbini@policlinicogemelli.it