

Evidence Report/Technology Assessment

Number 211



Making Health Care Safer II: An Updated Critical Analysis of the Evidence for Patient Safety Practices

MARZO 2013



Agency for Healthcare Research and Quality
Advancing Excellence in Health Care • www.ahrq.gov

Evidence-Based
Practice

Patient Safety

Chapter 23. Interventions To Prevent Contrast-Induced Acute Kidney Injury

Sumant R Ranji, MD, Stephanie Rennke, MD, Yimdriuska Magan, BS, Erika Moseson, MD, and Robert M Wachter, MD

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK133363/pdf/Bookshelf_NBK133363.pdf

Traduzione: Caria Nicoletta, Ferrando Simonetta, Piccoli Luana, Primerano Vincenzo, Ricatti Monica

Capitolo 23 Interventi per prevenire il danno renale acuto provocato da mezzo di contrasto

Abbreviazioni e vocaboli utilizzati

AKI acute kidney injury - *danno renale acuto*

CHF congestive heart failure - *scompenso cardiaco congestizio*

CKD chronic kidney disease –*malattia renale cronica*

CI-AKI contrast-induced acute kidney injury – *danno renale acuto provocato da mezzo di contrasto*

FANS *Farmaci antinfiammatori non steroidei*

MDC *mezzo di contrasto*

IOCM iso-osmolar contrast media – *MDC iso-osmolare*

LOCM low osmolar contrast media – *MDC a bassa osmolarità*

LINEEGUIDA: LG

NAC: N-Acetylcysteine - *acetilcisteina*

PSP patient safety practice - *pratica per la sicurezza del paziente*

PUBLICATION BIAS: *Distorsione dovuta a pubblicazione preferenziale degli studi positivi; si verifica quando vengono pubblicati con maggiore facilità ad esempio su un determinato trattamento gli studi con risultati positivi, eludendo quelli con risultati negativi. In questo modo, non potendo operare un confronto corretto, il trattamento in questione può apparire più efficace di quanto non lo sia nella realtà.*

RCT randomized controlled trial – *studi randomizzati controllati*

RRT: renal replacement therapy - *terapia sostitutiva renale*

QUANTO E' IMPORTANTE IL PROBLEMA?

Negli USA [1] ogni anno vengono eseguite oltre 70 milioni di TC (tomografia computerizzata), di cui la metà circa usa MDC iodati; oltre due milioni di pazienti si sottopone ad altri studi con MDC come la coronarografia e l'angiografia [2]. CI-AKI è uno dei principali rischi delle procedure che utilizzano il MDC. Il danno renale è generalmente definito da criteri di laboratorio: biochimicamente il CI-AKI è usualmente definito come un incremento del 25% di creatinina nel siero o come un incremento assoluto di 0.5 mg/dl entro 2-5 giorni dalla somministrazione di MDC [3]. Uno studio prospettico [4] ha rilevato che l'incidenza di CI-AKI, secondo la suddetta definizione, era del 7.7% nei pazienti con funzione renale basale compromessa (definita come stima del filtrato glomerulare inferiore ai 60mL/min/1.73m²) con un range che va dal 6.5% in pazienti sottoposti a TC al 13.2% in pazienti sottoposti ad angiografia non coronarica.

I fattori di rischio per CI-AKI comprendono la malattia renale cronica da qualsiasi causa, soprattutto nei pazienti diabetici. Altri fattori di rischio comprendono la deplezione/ riduzione del volume intravascolare e stati patologici associati a riduzione dell'effettivo volume circolante e della perfusione renale quali scompenso cardiaco congestizio, insufficienza epatica, uso concomitante di farmaci nefrotossici, in particolare i FANS [5]. Anche i fattori di rischio procedurali svolgono un loro ruolo attraverso la somministrazione di volumi maggiori di MDC (come nell'angiografia coronarica) e l'uso di MDC ad alta osmolarità; tali fattori sono tutti associati in maniera indipendente ad un elevato rischio di CI-AKI. I pazienti con normale funzionalità renale basale hanno un rischio minimo di CI-AKI.

Sebbene il CI-AKI sia comunemente documentato, la correlazione tra anomalie da laboratorio e outcomes clinici è controversa. Diversi studi hanno dimostrato una correlazione indipendente tra diagnosi di CI-AKI in pazienti ospedalizzati e conseguente aumento della durata di degenza [6], progressione verso lo stadio finale della malattia renale [7] e mortalità a breve e lungo termine [8]. Tuttavia la causalità / nesso causale è difficile da determinare nonostante la presenza di questa associazione, perché molti fattori che predispongono a CI-AKI (soprattutto CHF e CKD) sono anche associati agli esiti clinici avversi in maniera indipendente dallo sviluppo di CI-AKI. Inoltre, il danno renale acuto di qualsiasi causa è associato ad esiti gravi a breve e lungo termine in pazienti ospedalizzati [9]. Negli studi prospettici il CI-AKI è stato rilevato come un'anomalia di laboratorio asintomatica nella maggior parte dei pazienti. In uno studio del 2008 di Weisbord e colleghi [4] solo 1 su 660 pazienti ha avuto necessità di essere sottoposto a dialisi renale dopo la somministrazione di MDC.

CHE COSA È LA PRATICA PER LA SICUREZZA DEL PAZIENTE?

Lo standard di cura per prevenire CI-AKI include diversi interventi ampiamente accettati e basati sulle evidenze:

- Espandere il volume intravascolare con soluzione fisiologica per via endovenosa [10]
- Limitare il volume di MDC somministrato
- Evitare MDC ad alta osmolarità nei pazienti con funzione renale basale compromessa [11]
- Sospendere farmaci nefrotossici, soprattutto i FANS

Le LG pubblicate dall' American College of Radiology, la Società Europea di Radiologia [12], e la Canadian Association of Radiology [13] tutte raccomandano le misure sopra citate. Il nostro precedente report del 2001 Making Health Care Safer su questo tema già raccomandava l'espansione del volume intravascolare con soluzione fisiologica oltre che di evitare i MDC ad alta osmolarità. Anche le LG dell'American College of Cardiology / American Heart Association del 2009, per gli interventi coronarici percutanei, raccomandano di evitare i MDC ad alta osmolarità [2].

In aggiunta alle cure standard, sono stati ampiamente studiati alcuni interventi per prevenire CI-AKI. La presente revisione si focalizza su tali interventi / pratiche:

- Espansione del volume circolante con bicarbonato di sodio per via endovenosa
- Somministrazione di acetilcisteina
- Utilizzo di MDC iso-osmolare (anziché di quello a bassa o alta osmolarità)
- Terapia profilattica renale sostitutiva (dialisi)
- Somministrazione di inibitori della HMG CoA-reduttasi ("statine")

PERCHE' QUESTA PRATICA DI SICUREZZA PER IL PAZIENTE DOVREBBE FUNZIONARE?

La fisiopatologia di CI-AKI è complessa e non completamente compresa [3]. La somministrazione intravascolare di MDC può provocare vasocostrizione renale che, a sua volta, può portare a ischemia midollare, soprattutto in presenza di una deplezione del volume intravascolare o in concomitanza con altri farmaci come i FANS che possono causare vasocostrizione dell'arteria renale afferente. I MDC, soprattutto quelli datati ad alta osmolarità, possono danneggiare direttamente i tubuli renali. Infine si suppone che alcuni componenti del danno renale siano mediati dalla generazione di radicali liberi ossidativi. Il contributo relativo di questi meccanismi rimane da chiarire in quanto raramente i pazienti con sospetto CI-AKI vengono sottoposti a una biopsia renale per una diagnosi definitiva. Di conseguenza, i meccanismi con cui le PSP prevenivano CI-AKI sono anche in qualche modo speculativi/teorici.

Sicuramente esistono opportunità per migliorare la prevenzione di CI-AKI, poiché gli studi dimostrano che interventi di profilassi appropriati e basati sulle evidenze non vengono universalmente attuati. Gli studi hanno dimostrato che l'espansione del volume circolante è utilizzata solo nel 40% dei pazienti a rischio sottoposti ad angiografia coronarica [4] e nel 60% dei pazienti sottoposti a TC [14]. In quest'ultimo studio, solo al 7% dei pazienti era stata interrotta la terapia con farmaci nefrotossici.

QUALI SONO I BENEFICI DELLA PRATICA PER LA SICUREZZA DEL PAZIENTE?

Abbiamo progettato una ricerca strutturata della letteratura con l'assistenza di un bibliotecario medico per identificare gli studi di interventi volti a prevenire CI-AKI. La ricerca su PubMed ha identificato 193 RCT e 53 meta-analisi di vari interventi volti a prevenire CI-AKI, pubblicati negli ultimi 10 anni. (Una ricerca sul registro Cochrane di RCT e di revisioni sistematiche non ha individuato altri studi). Per contro, il nostro report precedente, Making Health Care Safer pubblicato nel 2001, aveva individuato solo 10 RCT e 1 meta-analisi. Tenuto conto dell'aumento della letteratura sul tema in oggetto, abbiamo optato per effettuare una meta-revisione sistematica delle meta-analisi sulla prevenzione di CI-AKI pubblicate dal 1 gennaio 2007.

Abbiamo scelto questa data di inclusione sulla base della letteratura precedente che dimostra come i risultati delle revisioni sistematiche non sono generalmente stabili fino a dopo 5 anni dalla pubblicazione [15]. La ricerca così reimpostata ha identificato 32 studi, di cui 20 si sono confermati essere meta-analisi dopo la revisione del testo completo (gli altri erano in gran parte revisioni narrative). Queste 20 meta-analisi hanno valutato l'efficacia di 5 distinti interventi per la prevenzione CI-AKI:

- Idratazione con bicarbonato di sodio per via endovenosa (N=11) [16-26]
- Somministrazione orale di acetilcisteina (NAC, N=3) [27-29]
- Utilizzo di MDC iso-osmolare (N=3) [30-32]
- Terapia profilattica renale sostitutiva (RRT, N=1) [33]
- Somministrazione di inibitori dell'enzima HMG CoA reduttasi (statine, N=1) [34]

Inoltre, uno studio [35] ha valutato l'uso combinato di NAC e bicarbonato di sodio per la prevenzione di CI-AKI comparato con la sola NAC. Abbiamo seguito la metodologia descritta da Whitlock [36] per incorporare, in una nuova revisione, precedenti revisioni sistematiche pubblicate. Ogni revisione identificata è stata valutata in termini di qualità usando la checklist AMSTAR [37]; sono state estratte le informazioni relative agli interventi ed esiti valutati, alle popolazioni studiate (compresi i tipi di studi radiologici per i quali è stato utilizzato un MDC) alle dimensioni del campione, alla definizione di CI-AKI usata e alle conclusioni generali della revisione (Tabella 1).

IDRATAZIONE ENDOVENOSA CON BICARBONATO DI SODIO

Sono state identificate 11 meta-analisi pubblicate dal 2007 [16-26] che hanno confrontato l'idratazione con bicarbonato di sodio a quella con soluzione fisiologica per l'espansione del volume circolante. Tutte queste meta-analisi utilizzano la stessa definizione di CI-AKI (un aumento del 25% del livello di creatinina serica, o un aumento assoluto $\geq 0,5$ mg/dl entro 2-5 giorni dalla procedura).

La revisione con la data più recente di inclusione [19] ha completato la sua ricerca fino a tutto Febbraio 2009, e ha individuato un totale di 18 studi pubblicati e non pubblicati. Questa meta-analisi era metodologicamente corretta, ottenendo un punteggio di 11 su 11 sulla scala AMSTAR; in generale, ha rilevato un lieve beneficio per il bicarbonato rispetto alla soluzione salina per l'espansione del volume circolante nella prevenzione di CI-AKI secondo la definizione di laboratorio (OR aggregato 0.66, 95% CI 0.45-0.95). Non era riportato alcun miglioramento relativamente alla necessità di terapia renale sostitutiva o sulla mortalità. Questo risultato apparentemente positivo è stato ridimensionato a causa di numerosi limiti. Gli autori hanno rilevato: **i)** una significativa eterogeneità tra gli studi inclusi **ii)** publication bias **iii)** bassa qualità degli studi inclusi. Pertanto, gli autori hanno concluso che *“può essere formulata solo una raccomandazione limitata a favore del bicarbonato di sodio”*.

Un'altra meta-analisi, con una data di inclusione leggermente precedente - dicembre 2008 - [25], raggruppa un numero maggiore di studi (N=23, tra cui 14 non pubblicati). Anche questa meta-analisi ha ottenuto un punteggio di 11 sulla scala AMSTAR. I risultati aggregati dello studio hanno rilevato evidenze di lieve beneficio per il bicarbonato rispetto alla soluzione salina per l'espansione del volume circolante nella prevenzione di CI-AKI come definita dal laboratorio (rischio relativo aggregato 0.62, 95% CI 0.45 to 0.86). Tuttavia, gli autori hanno effettuato una meta-regressione e hanno scoperto che il bicarbonato è efficace solo in studi più piccoli e di bassa qualità. Studi più ampi e di migliore qualità generalmente hanno rilevato risultati neutri. Questa meta-analisi, che sembra essere lo studio più completo sulla profilassi con bicarbonato di sodio per CI-AKI, conclude affermando che *“l'efficacia del trattamento con bicarbonato di sodio per prevenire la nefropatia indotta da MDC rimane da chiarire”*.

Le rimanenti 9 meta-analisi individuate nella nostra ricerca non includevano altri studi (pubblicati o meno) che non fossero già presenti nelle 2 meta-analisi sopra citate. In tutte le 11 meta-analisi è stata rilevata una significativa eterogeneità; in tutte le meta-analisi che raggruppavano studi non pubblicati vi era evidenza di publication bias.

In conclusione, la terapia con bicarbonato di sodio per l'espansione del volume circolante sembra offrire benefici solo marginali rispetto alla soluzione salina utilizzata di routine; la letteratura relativa agli studi primari presenta limiti significativi. La somministrazione di routine di bicarbonato di sodio per prevenire CI-AKI non può quindi essere raccomandata.

LA SOMMINISTRAZIONE PER VIA ORALE DI ACETILCISTEINA (NAC)

Il ruolo dell'acetilcisteina nella prevenzione CI-AKI è stato studiato in maniera piuttosto approfondita. Abbiamo identificato 3 meta-analisi pubblicate dal 2007 [27-29], ma prima del 2007 erano già state pubblicate 12 meta-analisi e 2 meta-revisioni. I limiti nella letteratura precedente e le meta-analisi di quella attuale sono stati ben documentati; infatti una meta-revisione del 2006 [38] descrive la pleora di studi e meta-analisi sulla NAC come *"un caso-studio sui tranelli / insidie nell'evoluzione delle evidenze"*. Fino al 2007 non esisteva alcun consenso sull'efficacia di NAC poiché le meta-analisi esistenti erano giunte a risultati controversi.

Le più recenti meta-analisi, inclusi gli RCT pubblicati fino a febbraio 2008 [29], hanno valutato solo gli studi con protocolli di NAC ad alti dosaggi (definiti come la somministrazione di NAC orale ≥ 1.200 mg/die o di una singola dose periprocedurale ≥ 600 mg) comparati con la soluzione salina per l'espansione del volume circolatorio. Questa meta-analisi di elevata qualità (punteggio AMSTAR di 11) ha rilevato che i protocolli di NAC ad alti dosaggi sono risultati efficaci nel prevenire CI-AKI biochimicamente definita (random effect odds ratio 0.52; 95% CI, 0.34 to 0.78) nella popolazione studiata costituita prevalentemente da pazienti sottoposti ad angiografia coronarica. Questa meta-analisi non ha rilevato o riportato informazioni sugli esiti / outcomes clinici. Tuttavia, un ampio RCT [39] pubblicato dopo questa revisione, che ha anch'esso utilizzato un protocollo di NAC ad alti dosaggi, non ha evidenziato alcuna riduzione di CI-AKI, necessità di emodialisi, o mortalità in pazienti sottoposti ad angiografia coronarica. Questo studio ha arruolato 2.308 pazienti, mentre i 16 RCT inclusi nella meta-analisi avevano arruolato in totale solo 1.677 pazienti.

Un'altra meta-analisi precedente che aveva incluso studi pubblicati da Marzo 2006 [28] ha identificato 26 studi sulla NAC con utilizzo di regimi a dosaggi differenti da 400 mg/die a 1.200 mg/die. Questa meta-analisi ha rilevato evidenze di una significativa riduzione di CI-AKI biochimicamente definita. Tuttavia, in questo studio, vi era una notevole eterogeneità irrisolta. La meta-analisi pubblicata da Gonzales e colleghi [27] che comprendeva anche 6 degli stessi studi, ha osservato che le evidenze di beneficio erano limitate ad un piccolo gruppo di studi di qualità piuttosto bassa che riportavano vantaggi molto consistenti derivanti dalla NAC. Questi studi sono stati anche condotti e pubblicati precedentemente a successivi ampi studi, di qualità più elevata che hanno riportato risultati negativi.

Sulla base di questi risultati, possiamo concludere che l'uso di routine di NAC a qualsiasi dosaggio non sembra ridurre in modo convincente l'incidenza di CI-AKI. Analogamente all'infusione di bicarbonato, non ci sono evidenze che la somministrazione di NAC riduca l'incidenza di esiti clinicamente significativi, come la necessità di terapia sostitutiva renale.

UTILIZZO DI MDC ISO-OSMOLARI

Ci sono tre tipi di MDC iodati: alta-osmolarità, bassa osmolarità, e iso-osmolarità. Il MDC ad alta osmolarità è poco utilizzato a causa dei suoi effetti nefrotossici; i MDC a bassa e media osmolarità sono diventati lo standard di cura. Il cosiddetto MDC iso-osmolare ha un'osmolarità addirittura inferiore "a quello a bassa osmolarità" e 3 meta-analisi [30-32] hanno valutato l'effetto nefroprotettivo del MDC iso-osmolare iodixanolo rispetto al LOCM (di cui ci sono diversi tipi / agenti).

La più ampia e recente meta-analisi [32] ha identificato 36 RCT pubblicati prima del dicembre 2009. Questa meta-analisi era di elevata qualità, ottenendo un punteggio di 11 sulla scala AMSTAR; essa non ha rilevato una riduzione statisticamente significativa di CI-AKI (biochimicamente definito) con il MDC iso-osmolare comparato a tutti gli agenti LOCM (pooled OR 0.77, CI 95% 0.56 to 1.06).

Tuttavia una analisi dei sottogruppi ha evidenziato che il MDC iso-osmolare era associato ad una riduzione di CI-AKI in studi che comparavano lo iodixanolo a uno specifico agente a bassa osmolarità, ioexolo (pooled OR 0.25, 95% CI 0.11-0.55, N=10 trials).

Questo risultato è stato osservato anche nelle altre due meta-analisi aventi alla base il medesimo quesito [30-31]. Nessuna delle meta-analisi ha valutato l'effetto dei MDC iso-osmolari sugli outcomes / esiti clinici.

A parte questo vantaggio dell'iodixanolo rispetto all'agente specifico ioexolo, non vi è quindi alcuna evidenza convincente che sostenga l'uso di routine di MDC iso-osmolare. Le LG 2009 ACC / AHA per interventi coronarici percutanei [2] raccomandano l'uso di MDC iso-osmolare o di LOCM diverso da ioexolo. Si tratta di un cambiamento rispetto alle linee guida del 2007 che specificatamente raccomandavano l'uso di agenti iso-osmolari.

TERAPIA PROFILATTICA SOSTITUTIVA RENALE (RRT)

Una meta-analisi [33] di 9 RCT ha valutato l'efficacia della RRT per la prevenzione di CI-AKI (biochimicamente definito), la necessità di RRT a lungo termine e la mortalità. I pazienti inclusi nei singoli studi presentavano in maniera uniforme una disfunzione renale basale (almeno stadio 3 disfunzione renale cronica, con creatinina serica basale che andava da 1.5 a 4.2 nei diversi studi). Nel complesso, la RRT profilattica non è risultata associata a una riduzione di CI-AKI o alla necessità di emodialisi a lungo termine. Gli autori hanno evidenziato una riduzione statisticamente significativa della mortalità associata a RRT profilattica (RR 0.33, CI 95% 0.11 to 0.77) ma il significato di questo risultato è abbastanza discutibile data la mancanza di effetto sull'outcome primario, cioè la prevenzione di CI-AKI. Gli autori hanno ipotizzato che il risultato positivo sulla mortalità potrebbe invece rappresentare un beneficio generale della RRT nei pazienti critici con danno renale acuto.

SOMMINISTRAZIONE DI STATINE

Una recente meta-analisi [34] ha identificato 6 piccoli RCT che hanno valutato l'effetto delle statine su CI-AKI (biochimicamente definita). Non si è evidenziato alcun effetto benefico globale delle statine sulla prevenzione di CI-AKI.

SOMMINISTRAZIONE CONCOMITANTE DI BICARBONATO E ACETILCISTEINA

Una meta-analisi [35] ha identificato 10 RCT che hanno studiato l'efficacia della combinazione di bicarbonato e NAC comparata alla sola NAC. Gli autori hanno riportato una riduzione di CI-AKI (biochimicamente definita) con la terapia combinata, ma il risultato non ha raggiunto una significatività statistica (pooled RR 0.65, 95% CI 0.40 to 1.05); la terapia combinata non riduce neppure l'incidenza di insufficienza renale che richieda la dialisi.

QUALI SONO I DANNI DELLA PRATICA PER LA SICUREZZA DEL PAZIENTE?

I singoli interventi che sono stati valutati per prevenire CI-AKI sono generalmente considerati a basso rischio. Bicarbonato e NAC non sono associati con un rischio significativo di eventi avversi clinicamente rilevanti e, allo stesso modo, i MDC iso-osmolari non hanno un unico profilo di effetti collaterali se comparati ad altri MDC utilizzati abitualmente in radiologia. L'eccezione è la RRT, che richiede il posizionamento di un accesso venoso centrale, esponendo i pazienti alle complicanze di questa procedura che includono emorragia, pneumotorace, o infezioni ematiche associate ai cateteri venosi centrali.

Un danno potenziale deriva dalla somministrazione di fluidi per via endovenosa che può aumentare il rischio di scompenso cardiaco congestizio (CHF) in pazienti con diagnosi nota di CHF. Tuttavia, la più ampia meta-analisi di somministrazione endovenosa di bicarbonato non ha rilevato un aumento dell'incidenza di CHF sintomatico [25].

COME E IN QUALI CONTESTI È STATA IMPLEMENTATA LA PRATICA PER LA SICUREZZA DEL PAZIENTE?

Gli interventi per prevenire CI-AKI sono stati studiati su pazienti con una serie di fattori di rischio per CI-AKI e hanno incluso sia pazienti senza pregressa disfunzione renale sia quelli con malattia renale cronica.

Gli studi hanno anche valutato pazienti sottoposti a varie procedure radiologiche, incluse quelle associate ad un elevato rischio di CI-AKI come l'angiografia coronarica. All'interno dei singoli interventi vi sono una serie di protocolli specifici usati per la somministrazione profilattica di farmaci. Tuttavia in tutte le meta-analisi relative a questo tema non è stato identificato alcun sottogruppo di pazienti che abbia beneficiato di un singolo / specifico intervento.

A livello del sistema sanitario sono stati fatti alcuni passi per implementare i protocolli volti a minimizzare il rischio di CI-AKI. Brown e colleghi [40] hanno condotto uno studio con metodi misti sulle pratiche di prevenzione di CI-AKI in 10 centri iscritti nel registro del gruppo di studio del Northern New England Cardiovascular Disease. L'incidenza di CI-AKI (biochimicamente definita) varia ampiamente tra i diversi centri, da 1.9% al 10% anche dopo aggiustamento per altre covariate. I due centri con i tassi più bassi di CI-AKI avevano entrambi leadership cliniche forti che consideravano come prioritaria la prevenzione di CI-AKI e utilizzavano protocolli standardizzati per l'espansione del volume circolante e la somministrazione di NAC, riducendo al minimo il tempo che i pazienti restavano totalmente digiuni (NPO niente per os) prima della procedura. E' interessante notare che uno di questi centri usava soluzione fisiologica e l'altro bicarbonato per l'espansione del volume circolante; ciò indica che la scelta del fluido probabilmente ha meno importanza del garantire ai pazienti un adeguato volume di liquidi prima della procedura.

ESISTONO DATI SUI COSTI DELLA PRATICA PER LA SICUREZZA DEL PAZIENTE?

A partire dal 2007 non abbiamo identificato alcuna pubblicazione di analisi formale di costo-efficacia sulle varie modalità proposte per prevenire CI-AKI. Interventi come bicarbonato e NAC sono a basso costo mentre IOCM è più costoso dello standard LOCM. Un'analisi costo-efficacia ha dimostrato che lo IOCM ha un miglior rapporto costo-efficacia rispetto al LOCM [41]; tuttavia questa analisi era basata su stime precedenti più favorevoli ai benefici dello IOCM che non sono state confermate in studi o meta-analisi successive. Abbiamo inoltre identificato un'analisi costo-efficacia sulla RRT profilattica pubblicata nel 2006 [42] che ha evidenziato un buon rapporto costo-efficacia solo in un sottogruppo di pazienti con stadio 4 di danno cronico renale. Anche questa analisi si basava su stime di trattamento favorevoli che non sono state confermate in formali revisioni sistematiche.

ESISTONO DATI DELL'EFFETTO DEL CONTESTO SULL'EFFICACIA?

Non vi sono evidenze definitive che qualsiasi singolo intervento di prevenzione di CI-AKI sia più efficace in specifiche popolazioni di pazienti (es. pazienti con danno renale cronico più avanzato) o in pazienti sottoposti a specifiche procedure radiologiche (es. pazienti sottoposti a procedure con MDC intrarterioso come angiografia coronarica versus pazienti sottoposti a procedure con MDC per via endovenosa). I fattori relativi al sistema sanitario non sono stati studiati come un modificatore di effetto sugli interventi specifici di prevenzione CI-AKI.

CONCLUSIONI E COMMENTI

Abbiamo identificato 20 metanalisi che hanno esaminato vari interventi di prevenzione di CI-AKI. Tuttavia, nonostante questa ricerca intensiva, non siamo in grado di identificare un unico intervento che sia chiaramente efficace per prevenire sia CI-AKI (biochimicamente definito) sia gli outcomes clinici rilevanti come l'insufficienza renale che richiede emodialisi. Inoltre, anche il significato di evidenza biochimica di danno renale dopo somministrazione di MDC è oggetto di dibattito e alcuni esperti mettono in discussione l'importanza dello stesso come una misura proxy (indiretta) o come target per intervento. A questo punto sembra che la terapia standard, soprattutto quella riferita alla somministrazione di soluzione salina per l'espansione del volume circolante prima delle procedure, sia il metodo più efficace per prevenire CI-AKI. L'uso di protocolli standardizzati di prevenzione di CI-AKI che evidenzino l'importanza di tale pratica può essere associato ad un rischio più basso di CI-AKI in pazienti sottoposti ad angiografia coronarica (Tabella 1).

Tabella 1, Capitolo 23. Tabella riepilogativa

Rilevanza del problema affrontato dalla PSP* (frequenza/gravità)	Forza delle prove di efficacia delle PSPs	Evidenze o possibilità di conseguenze dannose non intenzionali	Stima dei costi	Problemi di attuazione: Quanto ne sappiamo? / Quanto è difficile?
<i>Comune / Bassa</i>	<i>Bassa</i>	<i>Trascurabili / irrilevanti</i>	<i>Bassa</i>	<i>Poco / non difficile</i>

*PSP Patient safety practice (pratica per la sicurezza del paziente)

References

- Mettler FA, Bhargavan M, Faulkner K, et al. Radiologic and nuclear medicine studies in the United States and worldwide: frequency, radiation dose, and comparison with other radiation sources--1950-2007. *Radiology* 2009;253:520-31.
- Kushner FG, Hand M, Smith SC, Jr., et al. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update) a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2205-41.
- Weisbord SD, Palevsky PM. Strategies for the prevention of contrast-induced acute kidney injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens*;19:539-49.
- Weisbord SD, Mor MK, Resnick AL, et al. Prevention, incidence, and outcomes of contrast-induced acute kidney injury. *Arch Intern Med* 2008;168:1325-32.
- Weisbord SD, Palevsky PM. Contrast-induced acute kidney injury: short- and long-term implications. *Semin Nephrol*;31:300-9.
- Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkipati S, et al. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. *Am J Cardiol* 2004;93:1515-9.
- James MT, Ghali WA, Knudtson ML, et al. Associations between acute kidney injury and cardiovascular and renal outcomes after coronary angiography. *Circulation* 2011;123:409-16.
- Brown JR, Malenka DJ, DeVries JT, et al. Transient and persistent renal dysfunction are predictors of survival after percutaneous coronary intervention: insights from the Dartmouth Dynamic Registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;72:347-54.
- Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA* 1996;275:1489-94.
- Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 2002;162:329-36.

11. Shojania KG, Duncan BW, McDonald KM, Wachter RM, Markowitz AJ. Making health care safer: a critical analysis of patient safety practices. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2001:i-x, 1-668.
12. Stacul F, van der Molen AJ, Reimer P, et al. Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *Eur Radiol*;21:2527-41.
13. Benko A, Fraser-Hill M, Magner P, et al. Canadian Association of Radiologists: consensus guidelines for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Can Assoc Radiol J* 2007;58:79-87.
14. Fishman EK, Reddan D. What are radiologists doing to prevent contrast-induced nephropathy (CIN) compared with measures supported by current evidence? A survey of European radiologists on CIN associated with computed tomography. *Acta Radiol* 2008;49:310-20.
15. Shojania KG, Sampson M, Ansari MT, Ji J, Doucette S, Moher D. How quickly do systematic reviews go out of date? A survival analysis. *Ann Intern Med* 2007;147:224-33.
16. Brar SS, Hiremath S, Dangas G, Mehran R, Brar SK, Leon MB. Sodium bicarbonate for the prevention of contrast induced-acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1584-92.
17. Ho KM, Morgan DJ. Use of isotonic sodium bicarbonate to prevent radiocontrast nephropathy in patients with mild pre-existing renal impairment: a meta-analysis. *Anaesth Intensive Care* 2008;36:646-53.
18. Hogan SE, L'Allier P, Chetcuti S, et al. Current role of sodium bicarbonate-based preprocedural hydration for the prevention of contrast-induced acute kidney injury: a meta-analysis. *Am Heart J* 2008;156:414-21.
19. Hoste EA, De Waele JJ, Gevaert SA, Uchino S, Kellum JA. Sodium bicarbonate for prevention of contrast-induced acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:747-58.
20. Joannidis M, Schmid M, Wiedermann CJ. Prevention of contrast media-induced nephropathy by isotonic sodium bicarbonate: a meta-analysis. *Wien Klin Wochenschr* 2008;120:742-8.
21. Kanbay M, Covic A, Coca SG, Turgut F, Akcay A, Parikh CR. Sodium bicarbonate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of 17 randomized trials. *Int Urol Nephrol* 2009;41:617-27.
22. Meier P, Ko DT, Tamura A, Tamhane U, Gurm HS. Sodium bicarbonate-based hydration prevents contrast-induced nephropathy: a meta-analysis. *BMC Med* 2009;7:23.
23. Navaneethan SD, Singh S, Appasamy S, Wing RE, Sehgal AR. Sodium bicarbonate therapy for prevention of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009;53:617-27.
24. Trivedi H, Nadella R, Szabo A. Hydration with sodium bicarbonate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nephrol* 2010;74:288-96.
25. Zoungas S, Ninomiya T, Huxley R, et al. Systematic review: sodium bicarbonate treatment regimens for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Ann Intern Med* 2009;151:631-8.
26. Kunadian V, Zaman A, Spyridopoulos I, Qiu W. Sodium bicarbonate for the prevention of contrast induced nephropathy: a meta-analysis of published clinical trials. *Eur J Radiol* 2011;79:48-55.
27. Gonzales DA, Norsworthy KJ, Kern SJ, et al. A meta-analysis of N-acetylcysteine in contrast-induced nephrotoxicity: unsupervised clustering to resolve heterogeneity. *BMC Med* 2007;5:32.
28. Kelly AM, Dwamena B, Cronin P, Bernstein SJ, Carlos RC. Meta-analysis: effectiveness of drugs for preventing contrast-induced nephropathy. *Ann Intern Med* 2008;148:284-94.
29. Trivedi H, Daram S, Szabo A, Bartorelli AL, Marenzi G. High-dose N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Am J Med* 2009;122:874 e9-15.

30. Heinrich MC, Haberle L, Müller V, Bautz W, Uder M. Nephrotoxicity of iso-osmolar iodixanol compared with nonionic low-osmolar contrast media: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology* 2009;250:68-86.
31. Reed M, Meier P, Tamhane UU, Welch KB, Moscucci M, Gurm HS. The relative renal safety of iodixanol compared with low-osmolar contrast media: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2:645-54.
32. From AM, Al Badarin FJ, McDonald FS, Bartholmai BJ, Cha SS, Rihal CS. Iodixanol versus low-osmolar contrast media for prevention of contrast induced nephropathy: meta-analysis of randomized, controlled trials. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:351-8.
33. Song K, Jiang S, Shi Y, Shen H, Shi X, Jing D. Renal replacement therapy for prevention of contrast-induced acute kidney injury: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Nephrol* 2010;32:497-504.
34. Zhang T, Shen LH, Hu LH, He B. Statins for the prevention of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol* 2011;33:344-51.
35. Brown JR, Block CA, Malenka DJ, O'Connor GT, Schoolwerth AC, Thompson CA. Sodium bicarbonate plus N-acetylcysteine prophylaxis: a meta-analysis. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2:1116-24.
36. Whitlock EP, Lin JS, Chou R, Shekelle P, Robinson KA. Using existing systematic reviews in complex systematic reviews. *Ann Intern Med* 2008;148:776-82.
37. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:10.
38. Bagshaw SM, McAlister FA, Manns BJ, Ghali WA. Acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy: a case study of the pitfalls in the evolution of evidence. *Arch Intern Med* 2006;166:161-6.
39. Acetylcysteine for prevention of renal outcomes in patients undergoing coronary and peripheral vascular angiography: main results from the randomized Acetylcysteine for Contrast-induced nephropathy Trial (ACT). *Circulation*;124:1250-9.
40. Brown JR, McCullough PA, Splaine ME, et al. How do centres begin the process to prevent contrast-induced acute kidney injury: a report from a new regional collaborative. *BMJ Qual Saf*.
41. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Lundkvist J. Cost-effectiveness of iodixanol in patients at high risk of contrast-induced nephropathy. *Am Heart J* 2005;149:298-303.
42. Klarenbach SW, Pannu N, Tonelli MA, Manns BJ. Cost-effectiveness of hemofiltration to prevent contrast nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Crit Care Med* 2006;34:1044-51.