

## Presentazione del documento di consenso SIBioC-SIRM

Il 2013 si è chiuso con il raggiungimento di un traguardo importante per i professionisti della Medicina di Laboratorio: nel mese di dicembre, il Consiglio Direttivo della Società Italiana di Radiologia Medica (SIRM) ha approvato il documento di consenso sull'appropriatezza della richiesta degli esami di laboratorio per la valutazione del rischio di nefrotossicità da mezzi di contrasto (MdC), proposto dal Gruppo di Studio "Proteine" (GdS-P) della SIBioC e già approvato dal Consiglio Direttivo della nostra Società. Con la pubblicazione su *Biochimica Clinica*, il documento diventa raccomandazione ufficiale della SIBioC. Il GdS-P ha perseguito da molto tempo questo obiettivo con determinazione e, quale Presidente SIBioC, sono orgoglioso che l'impegno dei nostri colleghi abbia consentito di raggiungere questo risultato. La condivisione del documento da parte della SIRM è di assoluto rilievo e renderà possibile, ci auguriamo, porre fine alle discussioni fra laboratoristi e radiologi, che sono nate sul tema in questi anni, particolarmente spiacevoli quando il confronto si svolgeva in situazioni di urgenza-emergenza.

Il documento fa riferimento ad alcuni recenti documenti di consenso nazionali e internazionali sull'uso dei MdC e sulla prevenzione di patologie renali acute e croniche correlate al loro impiego in categorie di pazienti a rischio. Emerge chiaramente come la prevenzione del danno iatrogeno più probabile, ossia la nefropatia da MdC, si basi oltre che sull'attuazione di precauzioni pre-procedurali da parte del radiologo (idratazione, sospensione di alcuni farmaci), sull'accertamento della funzionalità renale del paziente mediante la misura della creatinina plasmatica e la stima della velocità di filtrazione glomerulare. Il laboratorio è dunque chiamato ancora una volta alla verifica attenta delle modalità di misura di questo analita, per il quale peraltro esiste un sistema internazionale di riferimento, che rende questa operazione più semplice (1, 2). Anche se era chiaro da tempo [Feltrin e colleghi già 10 anni fa scrivevano: "È quindi opinione attuale che nei pazienti con funzione renale conservata e con adeguata idratazione, il mieloma multiplo non rappresenti una controindicazione alla somministrazione del MdC (3)], è importante avere condiviso con i colleghi radiologi il fatto che le evidenze disponibili permettono di stabilire che le gammopatie monoclonali in genere non costituiscono un fattore di rischio per sé e che quindi gli esami di laboratorio richiesti per verificarne la presenza non sono necessari, ma possono essere addirittura fuorvianti. Sembra difficile credere che sia stato necessario un tempo così lungo per arrivare a concordare sull'inutilità di una pratica che trovava le sue radici in un lavoro di McCarthy e Becker del 1992 (4), che, peraltro, non portava dati sperimentali, ma raccoglieva solamente dati di letteratura ottenuti negli anni '60-'80, quando i MdC utilizzati erano completamente differenti da quelli in uso oggi.

Le raccomandazioni del documento vanno perciò nel senso di una maggiore appropriatezza della richiesta e sono di conseguenza perfettamente in linea con gli scopi della Medicina di Laboratorio moderna chiamata a operare nel contesto attuale di utilizzo ottimale delle risorse disponibili. Il documento di consenso di SIBioC e SIRM costituisce un primo passo importante per la soluzione dell'annoso problema di quali esami di laboratorio richiedere in caso di indagini radiologiche con MdC, al quale dovrebbero seguire ulteriori tappe che portino in breve tempo a una presa d'atto istituzionale, quale ad es. l'abrogazione (o la riformulazione) della Circolare del Ministero della Sanità n. 900.VI/11.AG/642 del 17.09.1997 "Mezzi di contrasto organoiodati e paramagnetici per via iniettiva".

Ferruccio Ceriotti  
Presidente SIBioC – Medicina di Laboratorio

### BIBLIOGRAFIA

1. Infusino I, Panteghini M. Riferibilità metrologica e validità della determinazione della creatinina come indice di funzionalità renale. *Biochim Clin* 2007;31:13-8.
2. Carobene A, Ceriotti F, Infusino I, et al. Valutazione dell'impatto del processo di standardizzazione sulla qualità della misura della creatininemia nei laboratori italiani. *Biochim Clin* 2012;36:414-24.
3. Feltrin GP, Zandonà M, Borile V, et al. Fondamenti sui mezzi di contrasto iodati e reazioni avverse. *Radiol Med* 2004;107(suppl 1):8-31.
4. McCarthy CS, Becker JA. Multiple myeloma and contrast media. *Radiology* 1992;183:519-21.

## Documento di consenso SIBioC e Società Italiana di Radiologia Medica (SIRM) sulla richiesta di esami di laboratorio per la valutazione del danno renale da mezzi di contrasto

Michele Mussap<sup>1</sup>, Maria Stella Graziani<sup>2</sup>, Anna Caldini<sup>3</sup>, Alberto Dolci<sup>4</sup>, Giampaolo Merlini<sup>5</sup> a nome del Gruppo di Studio SIBioC Proteine

<sup>1</sup>UOC Medicina di Laboratorio, IRCCS San Martino-IST, Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova

<sup>2</sup>Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

<sup>3</sup>Laboratorio Generale, Dipartimento Aziendale Integrato di Diagnostica Laboratorio, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

<sup>4</sup>UOC Patologia Clinica, Azienda Ospedaliera "Luigi Sacco", Milano

<sup>5</sup>Centro per lo Studio e la Cura delle Amiloidosi Sistemiche, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo e Dipartimento di Medicina Molecolare, Università di Pavia

### ABSTRACT

**SIBioC-SIRM consensus document on the request of laboratory tests for evaluation of contrast media nephrotoxicity.** The contrast media, widely used in imaging diagnostics, show a favorable safety profile. As the presence of pre-existing disease is considered a risk factor for adverse events, patients should be carefully evaluated prior to the procedure. The aim of this consensus document is to recommend appropriate biochemical tests to be performed for an early recognition of individuals at higher risk of contrast media nephrotoxicity. This condition is defined by an increase of serum creatinine concentrations of at least 0.50 mg/dL and/or 25% within 3-4 days from contrast media exposure. The most important risk factor is renal insufficiency [estimated glomerular filtration rate (eGFR) <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> or serum creatinine >1.50 mg/dL]. Other risk factors are age >75 years, dehydration, diabetes, heart failure and anemia. Monoclonal gammopathies, multiple myeloma, Waldenström macroglobulinemia and amyloidosis are not considered risk factors *per se*. On the basis of available guidelines, it is recommended: a) prior to the examination, to measure serum creatinine baseline with a method traceable to the international reference measurement system and report its concentration together with the eGFR using the Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation; b) for monitoring, to measure serum creatinine more than once calculating the delta from the baseline value: if serum creatinine increases >5%, repeat the test within 48-72 h. Performing of laboratory tests to exclude the presence of monoclonal gammopathies (i.e., serum protein electrophoresis, Bence Jones protein determination, serum free light chain measurements) is not required.

### INTRODUZIONE

L'esplosione numerica delle indagini di diagnostica per immagini e il concomitante progresso tecnologico dell'ultimo decennio hanno determinato un aumento nell'uso dei mezzi di contrasto (MdC) al punto che risultano essere i prodotti farmaceutici di più largo consumo in tutto il mondo. Sebbene siano stati introdotti nel tempo MdC sempre più maneggevoli e con

caratteristiche di sicurezza sempre più elevate, la presenza di alcune patologie rappresenta un fattore di rischio per potenziali reazioni avverse (1). Per tali motivi, l'impiego di MdC è considerato un atto invasivo e potenzialmente rischioso, che richiede la valutazione anamnestica e la determinazione di alcuni parametri biochimici per individuare i soggetti a rischio (2, 3). Il presente documento rappresenta il consenso tra le comunità scientifiche dell'area della diagnostica per

---

Corrispondenza a: Michele Mussap, UOC Medicina di Laboratorio, IRCCS San Martino-IST, Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Largo R. Benzi 10, 16132 Genova. Tel. 0105553191, Fax 010556829, E-mail michele.mussap@hsanmartino.it

Ricevuto: 20.01.2014

Accettato: 21.01.2014

immagini e dell'area della medicina di laboratorio per definire una raccomandazione sull'uso appropriato di esami biochimici per la valutazione precoce del rischio di nefropatia da MdC.

### NEFROPATIA INDOTTA DA MdC

La nefropatia da MdC consiste in un rapido deterioramento della funzione renale entro 48-72 ore dalla somministrazione intravascolare di MdC ed è definita come un aumento della creatinina plasmatica  $>0,50$  mg/dL ( $\geq 44$   $\mu\text{mol/L}$ ) o  $\geq 25\%$  rispetto al valore basale (2, 3). È stato dimostrato che un aumento della creatinina del 5% a 12 ore dalla somministrazione del MdC rappresenta un indice predittivo di insufficienza renale, con sensibilità del 75%, specificità del 72% e "odds ratio" di 7,37 (4).

Il fattore di rischio più importante è l'insufficienza renale cronica (CKD), definita da un filtrato glomerulare (GFR)  $<60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> o da una concentrazione di creatinina plasmatica persistentemente superiore a 1,50 mg/dL ( $\geq 133$   $\mu\text{mol/L}$ ) (2, 3). La presenza di CKD aumenta il rischio di nefropatia da MdC fino a 20 volte rispetto a condizioni di funzione renale fisiologica. Particolare attenzione alla funzione renale va posta in caso di uso del gadolinio, a causa del rischio di insorgenza di fibrosi nefrogenica sistemica in pazienti con GFR  $<60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Altri fattori di rischio, indicati sia nelle linee guida della Società Europea di Radiologia Urogenitale (ESUR) (2, 5) che in quelle della fondazione "Kidney Disease Improving Global Outcomes" (KDIGO) sul danno renale acuto (AKI) (6), sono disidratazione, età  $>75$  anni, diabete mellito, diabete in terapia con metformina, scompenso cardiaco, ipotensione, anemia e allergopatie. L'associazione di due o più fattori (ad es., diabete e CKD) aumenta esponenzialmente il rischio correlato. Infine, l'uso di MdC iodati è sconsigliato nei pazienti con manifesto stato di ipertiroidismo. Le gammopatie monoclonali in generale e, in particolare, quelle di incerto significato (MGUS), il mieloma multiplo, la macroglobulinemia di Waldenström, le malattie da deposito di immunoglobuline e l'amiloidosi non sono considerati fattori di rischio per sé (2, 5, 7).

Secondo quanto riportato da ESUR "sebbene in passato alcuni pazienti con mieloma multiplo, in stato di scarsa idratazione al momento di ricevere un MdC caratterizzato da elevata osmolalità abbiano sviluppato un'insufficienza renale acuta, non esistono evidenze che supportino l'ipotesi che il mieloma multiplo possa rappresentare un fattore di rischio di nefropatia da MdC in pazienti ben idratati al momento del test e con funzione renale normorappresentata. Tuttavia, i pazienti con mieloma multiplo spesso dimostrano una funzione renale ridotta o compromessa e pertanto rientrano nelle categorie di pazienti a rischio per insufficienza renale" (2, 5). Sulla base di queste evidenze, le patologie caratterizzate da gammopatia monoclonale non costituiscono di per sé controindicazione all'impiego di un MdC.

### ESAMI DI LABORATORIO PER LA VALUTAZIONE DEL RISCHIO DI NEFROPATIA DA MdC

Sulla base delle attuali conoscenze fisiopatologiche e dei documenti di riferimento e linee guida internazionali emanati da gruppi di esperti di società scientifiche radiologiche e nefrologiche, il presente documento esprime le seguenti raccomandazioni (2, 3, 5).

#### Valutazione preliminare del rischio nefrotossico

Si raccomanda la determinazione della creatininemia (basale) con metodo riferibile al sistema internazionale di riferimento della misura dell'analita e la refertazione del risultato associato al calcolo del filtrato glomerulare (eGFR) mediante l'equazione "Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration" (CKD-EPI) (8-10). Si sconsiglia l'esecuzione decentrata del test (POCT) sia per la difficoltà di poter contare su metodi POCT riferibili sia per la difficoltà di associare la stima di eGFR in regime POCT. Nel caso di pazienti affetti da nefropatie croniche, si rimanda ogni ulteriore approfondimento all'eventuale consulenza dello specialista nefrologo.

#### Monitoraggio del rischio nefrotossico

Si raccomanda la determinazione della creatininemia per una o più volte con modalità analoghe a quelle sopra riportate; si raccomanda di integrare il risultato con il calcolo della differenza critica ["reference change value" (RCV)] ove possibile o almeno della differenza rispetto al valore basale (4). In caso di aumento della concentrazione della creatinina plasmatica  $>5\%$ , si raccomanda un controllo della creatinina plasmatica con eGFR a distanza di 48-72 ore, come riportato dalle linee guida ESUR.

Alla luce delle evidenze disponibili non si ritengono necessari esami di laboratorio specifici per escludere la presenza di gammopatie monoclonali, quali elettroforesi sieroproteica, ricerca della proteina di Bence Jones nelle urine e determinazione delle catene leggere libere plasmatiche, tenuto conto che ognuno di questi esami non è in grado da solo di escludere al 100% una gammopatia monoclonale e che nessuno di questi esami rientra nel gruppo di esami urgenti eseguito dai laboratori clinici.

#### RINGRAZIAMENTI

Gli Autori desiderano ringraziare il Prof. Marcello Ciaccio per il contributo fornito al fine di stabilire la collaborazione con la SIRM.

#### CONFLITTO DI INTERESSI

Nessuno.

**BIBLIOGRAFIA**

1. McDonald JS, McDonald RJ, Comin J, et al. Frequency of acute kidney injury following intravenous contrast medium administration: a systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2013;267:119-28.
2. Stacul F, van der Molen AJ, Reimer P, et al. Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *Eur Radiol* 2011;21:2527-41.
3. Owen RJ, Hiremath S, Myers A, et al. Consensus guidelines for the prevention of contrast induced nephropathy. *Can Assoc Radiol* 2011;17:1-16.
4. Ribichini F, Graziani M, Gambaro G, et al. Early creatinine shifts predict contrast-induced nephropathy and persistent renal damage after angiography. *Am J Med* 2010;123:755-63.
5. ESUR guidelines on contrast media. Available at [www.esur.org/guidelines](http://www.esur.org/guidelines) (Accesso gennaio 2014).
6. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2012;2:1-138.
7. Preda L, Agazzi A, Raimondi S, et al. Effect on renal function of an iso-osmolar contrast agent in patients with monoclonal gammopathies. *Eur Radiol* 2011;21:63-9.
8. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1-150.
9. Schold JD, Navaneethan SD, Jolly SE, et al. Implications of the CKD-EPI GFR estimation equation in clinical practice. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:497-504.
10. Stevens PE, Levin A; Kidney Disease Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2013;158:825-30.