
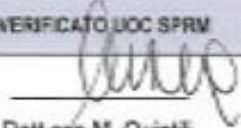
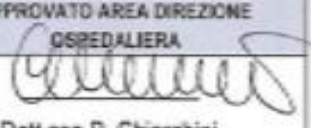
 <p>SISTEMA SANITARIO REGIONALE ASL ROMA 1</p>	<p>REGIONE LAZIO ASL ROMA 1</p> <p>DIPARTIMENTO SVILUPPO ORGANIZZATIVO UOC SICUREZZA PREVENZIONE E RISK MANAGEMENT DIRETTORE:DOTT.SSA M.QUINTILI</p>	 <p>REGIONE LAZIO</p>	
	<p>PREVENZIONE DELLE REAZIONI AVVERSE AI MEZZI DI CONTRASTO</p>	<p>REV. 0 DEL 18.08.2020</p>	<p>PAG. 1 DI 30</p>

PG_SPRM_14

INDICE

1.	INTRODUZIONE	3
2.	OBIETTIVO E SCOPO	3
3.	CAMPO DI APPLICAZIONE	3
4.	DEFINIZIONI ED ABBREVIAZIONI	3
5.	RESPONSABILITÀ (VEDI DIAGRAMMA DI FLUSSO)	4
5.1	DIAGRAMMA DI FLUSSO.	6
5.1.1	DIAGRAMMA DI FLUSSO REAZIONE ALLERGICA	6
5.1.2	DIAGRAMMA DI FLUSSO REAZIONE NEFROTOSSICA.....	7
5.1.3	DIAGRAMMA DI FLUSSO TRATTAMENTO ANAFILASSI	8
6.	DESCRIZIONE ATTIVITÀ	9
6.1	CARATTERISTICHE DEI MDC E CLASSIFICAZIONE DELLE REAZIONI.....	9
6.1.1	MDC IODATI.....	9
6.1.2	MDC CONTENENTI GADOLINIO (PARAMAGNETICI)	9
6.1.3	TIPI DI REAZIONI AVVERSE AL MDC.....	9
6.2	REAZIONI ALLERGICHE	9
6.2.1	REAZIONI ACUTE	9
6.2.2	REAZIONI RITARDATE.....	12
6.2.3	REAZIONI AVVERSE MOLTO TARDIVE:	12
6.2.4	FATTORI DI RISCHIO DI REAZIONI AVVERSA ALLERGICA AL MDC	12
6.2.5	IDENTIFICAZIONE DEI PAZIENTI A RISCHIO DI REAZIONI AVVERSE AI MDC	13
6.2.5.1	RACCOLTA DATI DEL PAZIENTE	13
6.2.5.2	CONSENSO INFORMATO	14
6.2.6	GESTIONE DELLE REAZIONI AVVERSE ACUTE AL MDC.	14
6.2.6.1	TRATTAMENTO	14
6.2.7	CARRELLO DI EMERGENZA.....	17
6.2.8	REAZIONI AVVERSE TARDIVE	17
6.2.9	REAZIONI AVVERSE MOLTO TARDIVE.....	18
6.2.9.1	TIREOTOSSICOSI	18
6.2.9.2	FIBROSI SISTEMICA NEFROGENICA (NSF)	18
6.3	REAZIONI AVVERSE RENALI	20
6.3.1	REAZIONI AVVERSE RENALI DA MDC IODATO	20
6.3.2	REAZIONI AVVERSE RENALI AI MEZZI DI CONTRASTO A BASE DI GADOLINIO	20
6.3.3	RACCOLTA DATI DEL PAZIENTE	20
6.3.3.1	VALUTAZIONE CLINICO-LABORATORISTICA ED ANAMNESTICA	21
6.3.4	IDENTIFICAZIONE DEI PAZIENTI A RISCHIO	22
6.3.5	MISURE ATTE A PREVENIRE L'INSORGENZA DELLA NEFROPATIA DA MEZZO DI CONTRASTO	22
6.3.5.1	SOSPENSIONE DEI FARMACI POTENZIALMENTE NEFROTOSSICI	22
6.3.5.2	TERAPIA PRE-ESAME CONTRASTOGRAFICO	23
6.3.6	SCHEMA DI IDRATAZIONE	24
6.3.7	SCORE MEHRAN	24
6.3.8	FOLLOW-UP CLINICO-LABORATORISTICO DOPO ESAME CONTRASTOGRAFICO	25
6.4	ESECUZIONE ESAME CONTRASTOGRAFICO	25
6.5	SEGNALAZIONE DI REAZIONI AVVERSE	26
6.6	SEGNALAZIONE DI EVENTI SENTINELLA/EVENTI AVVERSI	26
6.7	MISCELLANEA	26
6.7.1	STRAVASO DI MEZZO DI CONTRASTO	26
7.	INDICATORI	27
8.	DOCUMENTI DI RIFERIMENTO	27
8.1	RIFERIMENTI INTERNI	27
8.2	RIFERIMENTI ESTERNI	27

REVISIONE	DATA	REDATTO	VERIFICATO UOC SPRM	APPROVATO AREA DIREZIONE OSPEDALIERA
Rev. 0	18.08.2020	GdL	 Dott.ssa M. Quintili	 Dott.ssa P. Chierchini

Gruppo di Lavoro

Dott.ssa M. Vescia
 Dott. f. Gangeri
 Dott. D. Dissegna
 Dott. L. Bellomonte
 Dott. S. Paventi
 Dott.ssa F. Belloni
 Dott.ssa A. Chiera
 Dott.ssa M.P. Saggese
 Dott. M. Magnanti
 Dott. E. Pofi
 Dott. P. Schiroso
 Dott.ssa A. Mirri
 Dott. M. Bosco

1. INTRODUZIONE

La presente procedura è destinata a stabilire criteri precisi per consentire una gestione corretta e il più possibile sicura della esecuzione di metodiche che prevedano la somministrazione endovascolare di Mezzi di Contrasto (iodati o a base di Gadolinio). Si articola in due parti:

- nella prima vengono prese in considerazione le reazioni avverse di tipo allergico immediate e ritardate per definire linee guida metodologiche per la profilassi e la terapia in pazienti con sospetta o accertata allergia o con rischio di reazioni avverse ai MDC, utilizzati per l'esecuzione di indagini diagnostiche;
- nella seconda parte vengono prese in considerazione le reazioni organo specifiche soprattutto quelle a carico del rene e vengono stabiliti criteri precisi per identificare i pazienti a rischio, classificare il grado di compromissione renale e il rischio relativo in base al quale mettere a punto il trattamento pre-infusione di MDC e la successiva necessità di monitoraggio e terapia.

2. OBIETTIVO E SCOPO

La presente procedura è destinata a stabilire criteri precisi per consentire una gestione corretta e il più possibile sicura della esecuzione di metodiche che prevedano la somministrazione endovascolare di Mezzi di Contrasto (Iodati e/o Paramagnetici).

Scopo di questo documento è:

- offrire ai professionisti e agli operatori sanitari informazioni su condizioni potenzialmente pericolose, che possono causare gravi conseguenze ai pazienti;
- aumentare la consapevolezza del potenziale pericolo di alcuni eventi, indicando le azioni da intraprendere per ridurre l'incidenza e la gravità delle complicanze;
- uniformare i comportamenti.

3. CAMPO DI APPLICAZIONE

La presente procedura si applica a tutti i pazienti ricoverati e/o provenienti da PS da sottoporre ad esami e trattamenti che prevedono l'utilizzo di MDC.

4. DEFINIZIONI ED ABBREVIAZIONI

- **Nefrotossicità da mezzo di contrasto:** è una condizione in cui il deterioramento della funzionalità renale (un aumento della creatinina sierica maggiore del 25% o di 44 $\mu\text{mol/l}$ (0.5 mg/dl) si manifesta entro 3 giorni dalla somministrazione del mezzo di contrasto in assenza di una causa alternativa.
- **ACE inibitori:** inibitori dell'Enzima di Conversione dell'Angiotensina (Angiotensin Converting Enzyme = ACE).
- **ALS: Advance Life Support.**
- **BLS-D: Basic Life Support-Defibrillation.**
- **CKD-epi:** Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.
- **CIN:** Nefropatia da contrasto.

- **cp:** Compressa.
- **e.v:** endovena.
- **ECG:** Elettrocardiogramma.
- **FI:** Fiala.
- **Gd:** Gadolinio.
- **Im:** Intramuscolo.
- **IRA:** insufficienza renale acuta.
- **IRC** Insufficienza renale cronica
- **MDC:** Mezzo di contrasto
- **MDRD:** modification of diet in renal disease
- **mg:** Milligrammo
- **ml:** Millilitro
- **PAS:** pressione arteriosa sistolica
- **OS:** Per via Orale

5. RESPONSABILITÀ (vedi diagramma di flusso)

- **Medico prescrittore** (chi prescrive la prestazione diagnostica terapeutica con MDC), sulla base della diagnosi o del sospetto diagnostico:
 - propone al paziente l'esecuzione dell'esame diagnostico e fornisce le relative informazioni;
 - prescrive la prestazione riportando il quesito clinico;
 - riporta nella scheda anamnestica MR_PG_SPRM_14_1 i dati clinico-anamnestici per identificare:
 - i fattori di rischio di reazione avversa al MDC, le patologie concomitanti e l'assunzione di farmaci;
 - informa il paziente sulle modalità di preparazione all'esame (digiuno, farmaci da sospendere e/o da assumere prima dell'esame).
 - L'Infermiere provvede alla:
 - Preparazione del paziente sulla base delle indicazioni ricevute dal medico (digiuno etc...);
 - Somministrazione della terapia;
 - **Medico Radiologo/Oncologo Radioterapista:** sulla base della valutazione del sospetto diagnostico/quesito clinico, delle notizie clinico-anamnestiche e del rapporto costo-beneficio più appropriato per il paziente, concorda con il medico prescrittore e giustifica l'esame definendo:
 - l'indagine da eseguire o la metodica diagnostica meno invasiva, alternativa all'esame prescritto;
 - la molecola, la concentrazione, la modalità di somministrazione del MDC.
- Inoltre:
- informa il paziente riguardo la scelta della metodica diagnostica, gli eventuali eventi avversi e le modalità per prevenire i rischi di reazioni avverse;
 - verifica la presenza di dispositivi medici che condizionano l'esecuzione della risonanza magnetica;
 - raccoglie il consenso informato alla somministrazione del MDC;

- redige il referto, riportando le informazioni relative al MDC somministrato.
- **Cardiologo Interventista/ Radiologo interventista/Chirurgo Vascolare**
 - informa il paziente riguardo alla scelta della metodica diagnostica, gli eventuali eventi avversi e le modalità per prevenire i rischi di reazioni avverse;
 - verifica la corretta compilazione della check list;
 - verifica la corretta compilazione e firma il consenso informato.

È obbligo deontologico per l'operatore sanitario che rileva la reazione avversa (Adverse Drug Reaction, ADR), segnalare la stessa, in modo da permettere alle autorità di controllo, quali l'Agenzia italiana del farmaco e l'Agenzia europea per i medicinali e al Risk Manager, di effettuare una corretta valutazione del profilo di sicurezza e efficacia dei farmaci e della corretta applicazione della procedura.

5.1 DIAGRAMMA DI FLUSSO.

5.1.1 DIAGRAMMA DI FLUSSO REAZIONE ALLERGICA

RESPONSABILITÀ	ATTIVITÀ	DOCUMENTI DI RIFERIMENTO
Medico prescrittore	<p>RICHIESTA ESAME CON MDC</p> <p>raccolta anamnesi e valutazione fattori di rischio</p> <p>Il pz presenta fattori di rischio?</p> <p>Valutazione e definizione Classe pazienti</p> <p>Si tratta di un'emergenza/urgenza?</p> <p>ESAME CON MDC</p> <p>• Allertare l'anestesista/rianimatore; • Preparare il carrello delle emergenze • Acquisizione Consenso informato</p> <p>Metodica alternativa</p> <p>utilizzare una molecola differente seppur della medesima classe tenendo conto dei pattern di cross-reattività tra MdC</p> <p>Classe C</p> <p>Valutazione clinica</p> <p>informativa al paziente ed Acquisizione consenso informato</p> <p>informativa al paziente</p> <p>• Allertare l'anestesista/rianimatore; • Preparare il carrello delle emergenze</p> <p>Verifica della preparazione del paziente ed acquisizione del consenso informato</p> <p>Esame</p> <p>Reazione avversa al MdC?</p> <p>Segnalazione Risk Management e Farmacia</p> <p>Consigliare al paziente visita allergologica entro 6 mesi dalla reazione per valutare molecola/tecnica alternativa di mdc</p>	<p>- INF_PG_SPRM_14_1“ Classificazione reazioni avverse mdc</p> <p>- Informativa e modulo di consenso per mdc organoiodato. Informativa e modulo di consenso per mdc paramagnetici.</p> <p>- TAB_PG_SPRM_14_01 dotazione strumentale e farmacologica in Radiologia.</p> <p>- “Procedura per la gestione e comunicazione di Eventi Sentinella, Eventi Avversi e Near Miss _SPRM_PRO_07</p> <p>- “Scheda di Incident Reporting”</p>
Medico prescrittore		
Medico prescrittore		
Medico prescrittore / Medico che effettua l'esame		
Medico che effettua l'esame		
Medico che effettua l'esame		
Medico prescrittore / Medico che effettua l'esame		

5.1.2 DIAGRAMMA DI FLUSSO REAZIONE NEFROTOSSICA

RESPONSABILITÀ	ATTIVITÀ	DOCUMENTI DI RIFERIMENTO
<p>Medico Prescrittore</p> <p>Medico Prescrittore</p> <p>Medico Prescrittore</p> <p>Medico Prescrittore</p> <p>Medico esecutore</p> <p>Medico esecutore</p> <p>Medico prescrittore</p> <p>Medico esecutore/prescrittore</p>	<pre> graph TD Start([RICHIESTA ESAME CON MDC]) --> Decision1{Esame in Emergenza/Urgenza?} Decision1 -- SI --> Box1[• iniziare l'idratazione per via endovenosa al più presto • acquisizione consenso informato] Decision1 -- NO --> Box2[Valutazione Clinico-Laboratoristica ed Anamnestica] Box2 --> Box3[Definizione Classe di rischio pazienti] Box3 --> Decision2{Rischio molto basso: - eGFR > 60 ml/min senza co-morbidità} Decision2 -- SI --> Box4[informativa al paziente ed Acquisizione consenso informato] Decision2 -- NO --> Decision3{Rischio basso: - 45 < eGFR < 59 ml/min con co-morbidità - 45 < eGFR < 59 ml/min senza co-morbidità} Decision3 -- SI --> Box5[Valutare Sospensione/sostituzione della terapia con Metformina (48h prima e dopo esame) e/o Farmaci Nefrotossici] Decision3 -- NO --> Decision4{Rischio alto: - 45 < eGFR < 59 ml/min con co-morbidità - 30 < eGFR < 44} Decision4 -- SI --> Box6[Valutare Sospensione/sostituzione della terapia con Metformina (48h prima e dopo esame) e/o Farmaci Nefrotossici] Decision4 -- NO --> Decision5{Rischio molto alto: - eGFR < 30} Decision5 --> Box7[Effettuare 2 determinazioni ravvicinate di creatinemia] Box7 --> Box8([Consulenza Nefrologica]) Box4 --> Box9([ESAME CON MDC senza ulteriori precauzioni]) Box5 --> Box10[informativa al paziente ed Acquisizione consenso informato] Box6 --> Box11[Idratazione endovenosa] Box11 --> Box10 Box8 --> Box10 Box9 --> Box10 Box10 --> Box12[Verifica dell'effettuazione della premedicazione e dell'acquisizione del consenso informato] Box12 --> Box13[Esame con follow-up a 48h e 72h] Box13 --> Decision6{Reazione avversa al MdC?} Decision6 -- NO --> Box14([Fine procedura]) Decision6 -- SI --> Box15[Valutazione clinica e gestione del caso] Box15 --> Box16([Segnalazione Risk Management e Farmacia]) </pre>	<p>- Scheda Anamnestica MR_PG_SPR M_14_1</p> <p>- Informativa e modulo di consenso per mdc</p>

5.1.3 DIAGRAMMA DI FLUSSO TRATTAMENTO ANAFILASSI

RESPONSABILITÀ	ATTIVITÀ	DOCUMENTI DI RIFERIMENTO
Medico Esecutore esame	<div><div><div>Vie aeree: edema e raucedine Respiro: dispnea, tachipnea, sibili, ipossia Circolo: ipotensione<90 pas, pallore, sopore, coma</div><div>Reazione anafilattica</div></div><div>Attivare Anestesista</div><div>Somministrare ossigeno Monitoraggio parametri vitali Controllo pervietà accesso venoso</div><div>Somministrare adrenalina 0,5 mg im</div><div>Stabilizzazione vie aeree</div><div>Adrenalina ev fino ad 1 mg Fluidoterapia 500-1000 ml</div><div>Clorfenamina 10 mg ev Idrocortisone 200mg ev</div></div>	- Cartella clinica

6. DESCRIZIONE ATTIVITÀ

6.1 CARATTERISTICHE DEI MDC E CLASSIFICAZIONE DELLE REAZIONI

6.1.1 MDC IODATI

In letteratura è descritta una differenza significativa tra la frequenza di reazioni avverse ai MdC iodati ad elevata osmolarità (attualmente non più usati in Italia) rispetto a quelli di ultima generazione ipoosmolari (a osmolarità più bassa cioè rispetto ai precedenti) e isoosmolari. I più recenti studi non dimostrano differenze statisticamente significative tra gli ultimi due tipi di MdC nell'indurre reazioni avverse. Riguardo alla cross-reattività fra MdC a base di iodio, essa è stata riportata più frequentemente nei soggetti con reazioni ritardate e sembra dipendere, almeno in parte, dalla struttura chimica dei composti. Le cross-reazioni più frequenti sono tra iodixanolo, ioexolo, iopentolo, ioversolo e iomeprolo; in particolare, è da segnalare la cross-reattività fra iodixanolo e il suo monomero ioexolo.

6.1.2 MDC CONTENENTI GADOLINIO (PARAMAGNETICI)

La percentuale di reazioni avverse al Gadolinio è più bassa rispetto a quella riscontrata nei MdC iodati (2.6 vs 6.8%). La cross-reattività tra i chelati di gadolinio è ancora poco chiara. In ogni caso, uno studio recente ha rivelato che la cross-reattività sembra interessare più frequentemente l'acido gadoterico e il gadobutrolo.

Non è stata dimostrata dose-dipendenza delle reazioni.

Non è stata dimostrata cross reattività tra i MdC iodati e quelli a base di Gadolinio.

6.1.3 TIPI DI REAZIONI AVVERSE AL MDC.

Le reazioni avverse oggetto della procedura sono le seguenti:

- Allergiche (vedi § 6.2);
- Renali (vedi § 6.3).

6.2 REAZIONI ALLERGICHE

Le reazioni allergiche si dividono in:

- Reazioni acute (vedi § 6.2.1);
- Reazioni ritardate (vedi § 6.2.2).
- Reazioni molto ritardate (vedi § 6.2.3).

6.2.1 REAZIONI ACUTE

Reazioni che si manifestano entro 1 ora dalla somministrazione di MdC. Gli eventi avversi acuti comprendono le reazioni allergiche/simil-allergiche (anafilatoidi o idiosincrasiche) e le reazioni non allergiche (legate alle caratteristiche chimico-fisiche del farmaco e definite in letteratura fisiologiche) e possono essere classificate sulla base dell'entità delle manifestazioni cliniche in tre categorie di gravità (lieve, moderata o grave). Nella Tabella 1 vengono riportati i sintomi principali delle due diverse tipologie di reazioni avverse e il grado di gravità.

Reazione acuta LIEVE I sintomi sono generalmente auto-limitanti senza evidenza di progressione e vanno monitorati	
Allergici/simil-allergici (almeno uno dei sintomi in elenco) <ul style="list-style-type: none"> - Ponfi radi /prurito - Edema cutaneo - Lieve prurito/vellichio in gola - Congestione nasale - Starnuti / congiuntivite / rinorrea 	Non allergici <ul style="list-style-type: none"> - Lieve nausea/vomito limitato - Brividi/calore/rossore transitorio - Mal di testa / vertigini / ansia / sapore alterato - Lieve aumento pressione arteriosa - Reazione vaso-vagale auto-risolventesi
Reazione acuta MODERATA I sintomi sono più marcati e alcuni possono diventare gravi se non trattati	
Allergici/simil-allergici (almeno uno dei sintomi in elenco) <ul style="list-style-type: none"> - Ponfi diffusi/prurito intenso - Eritema cutaneo diffuso - Edema facciale senza dispnea - Sensazione di soffocamento o raucedine - Respiro affannoso/lieve broncospasmo senza ipossia 	Non allergici <ul style="list-style-type: none"> - Nausea protratta/vomito - Elevata pressione arteriosa - Dolore toracico isolato - Reazione vaso-vagale che richiede trattamento
Reazione acuta GRAVE I sintomi sono spesso pericolosi per la vita. Possono peggiorare fino all'edema polmonare o all'arresto cardio-respiratorio e possono essere sia di tipo allergico che non-allergico. Se non è chiaro quale eziologia abbia causato l'edema polmonare o l'arresto cardiorespiratorio, la reazione va considerata di natura simil-allergica	
Allergici/simil-allergici (almeno uno dei sintomi in elenco) <ul style="list-style-type: none"> - Dispnea - Eritema – manifestazioni mucoso cutanee diffuse - Edema laringeo con stridore e/o ipossia - Respiro affannoso / broncospasmo - Ipossia significativa (assoluta o relativa, ingravescente, SpO2 che non migliora somministrando ossigeno) - Shock anafilattico (ipotensione grave e bradi-tachi-aritmia) 	Non allergici <ul style="list-style-type: none"> - Reazione vaso-vagale resistente al trattamento - Aritmia Convulsioni - Marcata ipertensione arteriosa

Tabella 1: Classificazione reazioni acute da MdC

Con i mezzi di contrasto iodati non ionici attualmente in uso si verificano reazioni acute nel 0,2-3% delle somministrazioni; dati più recenti stimano una frequenza totale di reazioni acute (fisiologiche + ipersensibilità) compresa tra il 0,2% ed il 0,7%. Al contrario, la somministrazione dei mezzi di contrasto iodati ionici, attualmente non più in uso, determinava eventi avversi acuti nel 5-15% delle somministrazioni. La maggior parte di queste reazioni sono lievi (80%) e consistono generalmente in arrossamento e prurito tali da non richiedere terapia o al massimo la somministrazione di un antistaminico. La frequenza delle reazioni acute gravi è del 0,04%, 4 casi ogni 10.000 iniezioni di MdC6. La frequenza delle reazioni mortali è ancora più bassa: 1 decesso ogni 170.000 – 500.000 somministrazioni.

Le reazioni acute da ipersensibilità immediata ai mezzi di contrasto a base di gadolinio sono ancora più rare, nell'ordine del 0,04 – 0,67%; la maggior parte di queste reazioni (circa 80%) sono reazioni lievi; le reazioni gravi sono molto rare (0,001% - 0,01%) e il numero di decessi è di circa 1 per 1.000.000 di somministrazioni.

I mezzi di contrasto iodato somministrati per vie diverse da quella venosa (es. gastrointestinale, vescicale, intrarticolare) possono determinare reazioni da ipersensibilità immediata, seppure con una frequenza molto bassa (circa 1 ogni 750.000 esami); la maggior parte di queste reazioni sono lievi (prurito, orticaria, lieve broncospasmo). Le reazioni moderati/gravi sono rarissime, stimate nell'ordine di 1 ogni 2,5 milioni di esami.

Le manifestazioni delle reazioni avverse lievi sono localizzate, generalmente non mostrano progressione dei sintomi e si risolvono da sole. I sintomi degli eventi avversi moderati sono più diffusi rispetto ai precedenti e spesso richiedono trattamento medico.

È importante distinguere le reazioni allergiche/simil-allergiche da quelle non allergiche (chemotossiche, osmotossiche) perché la gestione successiva del Paziente è diversa.

Le reazioni simil-allergiche sono così definite perché nella maggior parte dei casi non viene identificata una risposta antigene-anticorpo, sebbene clinicamente siano simili alle reazioni allergiche; anch'esse sono indipendenti da dose e concentrazione. Esse rappresentano circa la metà del totale degli eventi avversi. La distinzione tra reazioni simil-allergiche e reazioni allergiche non è fondamentale ai fini del trattamento, che è sovrapponibile. Tuttavia una precisa differenziazione, compito dell'allergologo, è fondamentale per la gestione futura del Paziente a rischio.

Le reazioni non allergiche sono correlate alle caratteristiche chimico-fisiche del MdC e nella maggior parte dei casi sono dipendenti dalla quantità somministrata e dalla concentrazione plasmatica di MdC, comprendono:

- le “reazioni chemotossiche” dovute all'interazione della componente lipofila della molecola di MdC, principalmente l'anello benzenico, con porzioni lipofile delle membrane cellulari e con macromolecole biologiche, possono causare rilascio di sostanze vasoattive, attivazione del complemento, fibrinolisi, inibizione dell'aggregazione piastrinica, neurotossicità diretta e diminuzione della contrattilità e della conduzione miocardica;
- le “reazioni osmotossiche”, dovute alla osmolalità delle molecole di MdC significativamente diversa da quella plasmatica, quali i MdC iperosmolali non più in commercio in Italia, che determina alterazioni delle strutture con cui giungono a contatto quali l'endotelio, le cellule ematiche e le macromolecole. Possono determinare dolore all'iniezione, stimolazione vagale, emesi, diminuzione della contrattilità miocardica,

diminuzione della soglia di fibrillazione miocardica, aumento della pressione arteriosa polmonare e vasodilatazione e diminuzione della resistenza vascolare periferica.

6.2.2 REAZIONI RITARDATE

Si verificano tra 1 ora e 1 settimana esclusivamente dopo la somministrazione di MdC a base di iodio; la maggior parte tra le tre ore e i due giorni. L'incidenza di tali reazioni varia tra 0,5% e il 14% e sono più frequenti nei Pazienti in terapia con interleuchina.

Si ritiene che un meccanismo mediato da cellule T, che coinvolge linfociti CD4 + e CD8 +, sia la base fisiopatologica delle reazioni avverse ritardate. Tali reazioni comprendono prurito, orticaria, angioedema, arrossamento e/o esantema maculo-papulare, nella maggior parte dei casi sono di lieve o moderata entità e sono autolimitanti.

In letteratura sono state descritte anche reazioni ritardate con sintomatologia più grave, tra cui eruzioni bollose, eritema multiforme, vasculite cutanea, necrosi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson (caratterizzata da macule, vescicole fino alla necrosi e sfaldamento dell'epidermide) e eosinofilia sistemica, tuttavia queste gravi reazioni ritardate sono molto rare. Tali reazioni necessitano generalmente di valutazione specialistica e terapia sistemica.

6.2.3 REAZIONI AVVERSE MOLTO TARDIVE:

Sono reazioni avverse che si manifestano di solito dopo più di una settimana dalla somministrazione del mezzo di contrasto.

Tipi di reazione:

- Mezzi di contrasto Iodati: **Tireotossicosi** salvo ipertiroidismi in corso o misconosciuti.
- Mezzi di contrasto a base di Gadolinio: **Fibrosi Sistemica Nefrogenica**

6.2.4 FATTORI DI RISCHIO DI REAZIONI AVVERSA ALLERGICA AL MDC

Nonostante una buona parte delle reazioni da ipersensibilità al mezzo di contrasto sia sporadica ed imprevedibile, vi sono alcune situazioni cliniche che possono aumentarne il rischio:

- precedente reazione da ipersensibilità al mezzo di contrasto;
- storia di asma;
- anamnesi di allergie.

Di questi fattori di rischio, una precedente reazione da ipersensibilità al mezzo di contrasto è il fattore di rischio più importante per una nuova reazione.

La valutazione clinico-anamnestica del paziente, ai fini della **individuazione di possibili fattori di rischio**, costituisce il più efficace strumento di prevenzione delle reazioni avverse; pertanto, il medico richiedente prima di un esame con MdC deve raccogliere un'anamnesi accurata che permetta l'identificazione dei pazienti a rischio ovvero pazienti con:

- pregressa reazione allergica o simil-allergica a seguito di un'indagine con la medesima classe di MdC da impiegare (per es., a base di gadolinio o di iodio);

- presenza di asma bronchiale o orticaria-angioedema non controllati dalla terapia farmacologica;
- mastocitosi;
- pregressa anafilassi idiopatica (ovvero storia di episodio/i di anafilassi in cui non è riconoscibile la causa scatenante).

L'allergia a molluschi, crostacei, pesci o altri alimenti non è da considerarsi un fattore di rischio per reazioni da ipersensibilità a MdC. Anche l'allergia ad altre categorie di farmaci non è da considerare un fattore di rischio per tali reazioni.

Un'anamnesi positiva per reazioni da ipersensibilità ad antisettici iodati, quali soluzione di iodopovidone (Betadine) e iodoformio, non costituisce un fattore di rischio per reazioni a MdC a base di iodio.

In caso di anamnesi positiva per reazione a MdC, lo specialista radiologo valuta la possibilità di effettuare un esame con metodica radiologica alternativa che abbia medesima efficacia diagnostica e non necessiti di MdC o utilizzi un MdC di classe differente (per es., a base di gadolinio o microbolle in caso di reazione a MdC a base di iodio e viceversa). Nell'impossibilità di impiegare metodiche alternative, lo specialista radiologo può indirizzare ~~indirizzare~~ il paziente a un centro allergologico per una consulenza. Qualora non fosse possibile accedere a un centro di riferimento allergologico in tempi utili per la diagnosi, alla luce delle indicazioni delle Linee Guida di riferimento, si consiglia:

- allertare l'anestesista/rianimatore;
- nel caso di pazienti con anamnesi positiva per reazione avversa a MdC noto, utilizzare una molecola differente seppur della medesima classe (tenendo conto dei pattern di cross-reattività tra MdC);
- nel caso di pazienti con orticaria in atto o asma bronchiale sintomatico, se possibile, rimandare l'esame fino alla stabilizzazione del quadro clinico.

6.2.5 IDENTIFICAZIONE DEI PAZIENTI A RISCHIO DI REAZIONI AVVERSE AI MDC

6.2.5.1 RACCOLTA DATI DEL PAZIENTE

Per tutti i pazienti da sottoporre ad esami diagnostico-terapeutici con MdC occorre compilare la **scheda anamnestica MR PG SPRM 14 1** su cui sarà documentato:

- identità del paziente;
- anamnesi volta alla raccolta dei fattori di rischio per allergie o precedenti allergici;
- individuazione della Classe di rischio: ***nello specifico è possibile identificare tre classi di pazienti:***
 - Nessun fattore di rischio.
 - **Classe A:** Paziente con precedente allergia aspecifica di gravità tale da richiedere intervento (shock anafilattico, asma allergico grave).
 - **Classe B:** Paziente con precedente reazione da ipersensibilità immediata moderata o severa ad un mezzo di contrasto iodato o al gadolinio.
 - **Classe C:** Paziente con anamnesi positiva di multiple allergie o asma tali da richiedere trattamento medico continuo.

- Firma del medico prescrittore;
- Firma del Radiologo per presa visione.

In assenza di patologie specifiche conosciute non risulta necessaria l'esecuzione indiscriminata del protidogramma né la ricerca della proteina di Bence-Jones.

6.2.5.2 CONSENSO INFORMATO

Il medico richiedente l'indagine deve informare esaurientemente il paziente sulla modalità di preparazione all'esame (digiuno, farmaci da sospendere e/o da assumere prima dell'esame) sui rischi legati all'indagine.

Il Medico radiologo, sulla base della valutazione del sospetto diagnostico/quesito clinico, delle notizie clinico-anamnestiche e del rapporto costo-beneficio più appropriato per il paziente, decide:

- l'indagine da eseguire o la metodica diagnostica meno invasiva, alternativa all'esame prescritto;
- la molecola, la concentrazione, la modalità di somministrazione del MDC.

Inoltre:

- informa il paziente riguardo la scelta della metodica diagnostica, gli eventuali eventi avversi e le modalità per prevenire i rischi di reazioni avverse;
- raccoglie il consenso informato alla somministrazione del MDC;
- redige il referto, riportando le informazioni relative al MDC somministrato.

Tutta la documentazione deve essere archiviata in cartella clinica.

6.2.6 GESTIONE DELLE REAZIONI AVVERSE ACUTE AL MDC.

Nel Paziente a rischio con anamnesi positiva per reazione avversa si raccomanda di monitorare le funzioni vitali ed essere pronti a gestire l'eventuale emergenza.

Nel caso di Paziente con anamnesi positiva per reazione avversa grave a MdC noto o non noto è indicato programmare l'indagine in presenza dell'Anestesista Rianimatore.

In questi pazienti, le Linee Guida ESUR 10.0 ed il gruppo di lavoro SIRM-SIAARTI **non raccomandano la premedicazione**, poiché non vi è sufficiente evidenza in letteratura della sua efficacia nel prevenire reazioni allergiche gravi e può mascherare la comparsa di segni di allarme.

6.2.6.1 TRATTAMENTO

Risorse di immediata disponibilità e misure di primo intervento, come da diagramma di flusso §5.1.3

In presenza di qualsiasi reazione acuta da MdC si raccomanda di:

- somministrare inizialmente ossigeno maschera blb 12 l/min
- monitorare i parametri vitali
- verificare accesso venoso
- somministrare i farmaci in base alla reazione.

Per stabilire il grado di severità del quadro clinico e l'urgenza del trattamento è possibile utilizzare criteri clinici:

- la reazione allergica può essere considerata grave con necessità di chiamata dell'anestesista in caso di comparsa dei segni clinici descritti nel §6.2.1

- reazione cutanea diffusa – dispnea;
- broncospasmo;
- ipossia;
- shock;
- reazione simil vaso-vagale che richiede trattamento farmacologico;
- aritmie;
- convulsioni;
- marcata ipertensione arteriosa;
- arresto cardiaco.

Si raccomanda di titolare o sospendere la supplementazione di ossigeno non appena ottenuto un monitoraggio attendibile di SpO₂.

Si consiglia di mantenere una SpO₂ tra 92% e 96% con il minor flusso di ossigeno necessario e di sospendere O₂ terapia se SpO₂ > 96%

In base al tipo di reazione avversa di seguito vengono riportati i trattamenti di primo intervento raccomandati dalla letteratura:

Nausea/ Vomito	
<i>Transitori:</i> trattamento di supporto	
<i>Severi/protratti:</i> farmaci antiemetici (Plasil 1 fiala in 100 ml per via endovenosa).	
Orticaria	
<ul style="list-style-type: none"> - Esame obiettivo con ispezione della cute per verifica localizzazione ed entità - Transitoria, con distribuzione disseminata: trattamento di supporto, inclusa osservazione. Considerare la somministrazione per os di antistaminico Cetirizina 10 mg cp (Cerchio) - <i>Protratta con distribuzione disseminata:</i> 1 fiala di clorfenamina 10 mg (Trimeton) per via endovenosa. - <i>Generalizzata:</i> 1 fiala di clorfenamina 10 mg (Trimeton) per via endovenosa. Potrebbero presentarsi sonnolenza ed ipotensione. Considerare Adrenalina 1 fiala da 1 mg (corrispondente a diluizione 1:1000) per via intramuscolare: <ul style="list-style-type: none"> - Adulti: somministrare 0.1-0.3 ml (corrispondente a 0.1-0.3 mg) - Bambino di 6-12 anni: 50% della dose dell'adulto - Bambino <6 anni: 25% della dose dell'adulto - Ripetere se necessario 	
Broncospasmo	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Maschera di ossigeno (6-10 l/min) con reservoir o maschera Venturi con regolazioni per alta FiO₂, > 0.5 da utilizzare per ossigenoterapia in respiro spontaneo. 2. β₂ agonisti (salbutamolo) per via inalatoria con dosatore (2-3 inalazioni profonde) 3. Avviare monitoraggio almeno della Saturimetria Percutanea - SpO₂ 4. Adrenalina <ul style="list-style-type: none"> - <i>Se Pressione arteriosa nella norma</i> Adrenalina Intramuscolo: 1 fiala da 1 mg (corrispondente a diluizione 1:1000): <i>Pazienti adulti:</i> somministrare 0.1-0.3 ml (corrispondente a 0.1-0.3 mg) [utilizzare dosi minori in pazienti con patologia coronarica o pazienti anziani]. <i>Pazienti pediatrici:</i> bambino di 6-12 anni: 50% della dose dell'adulto bambino < 6 anni: 25% della dose dell'adulto Ripetere se necessario. - <i>Se Pressione arteriosa ridotta:</i> Adrenalina Intramuscolo: 1 fiala da 1 mg (corrispondente a diluizione 1:1000): <i>Pazienti adulti:</i> somministrare 0.5 ml (corrispondente a 0.5 mg). <i>Pazienti pediatrici:</i> bambino di 6-12 anni: 0.3 ml (corrispondente a 0.3 mg) bambino < 6 anni: 0.15 ml (corrispondente a 0.15 mg). 	

(oppure via **endovenosa**: fiala da 1 mg diluita in 100 ml Soluzione Fisiologica: iniettare boli ripetuti ev da 1 ml).

Edema laringeo

1. Maschera di ossigeno (6-10 l/min) con reservoir o maschera Venturi con regolazioni per alta FiO₂, > 0.5 da utilizzare per ossigenoterapia in respiro spontaneo.
2. Avviare monitoraggio almeno della Saturimetria Percutanea - SpO₂
3. Adrenalina **Intramuscolo**: 1 fiala da 1 mg (corrispondente a diluizione 1:1000):
Pazienti adulti: somministrare 0.5 ml (corrispondente a 0.5 mg). Ripetere se necessario.
Pazienti pediatrici: bambino di 6-12 anni: 0.3 ml (corrispondente a 0.3 mg)
bambino < 6 anni: 0.15 ml (corrispondente a 0.15 mg).
(oppure via **endovenosa**: fiala da 1 mg diluita in 100 ml Soluzione Fisiologica: iniettare boli ripetuti ev da 1 ml).

Ipotensione

Ipotensione isolata

1. Porre il paziente in posizione supina e sollevare gli arti inferiori
2. Maschera di ossigeno (6-10 l/min) con reservoir o maschera Venturi con regolazioni per alta FiO₂, > 0.5 da utilizzare per ossigenoterapia in respiro spontaneo.
3. Liquidi per via endovenosa: flusso rapido, soluzione salina
In caso di paziente non responsivo:
4. avviare monitoraggio almeno della Saturimetria Percutanea - SpO₂
5. Adrenalina **Intramuscolo**: 1 fiala da 1 mg (corrisponde a diluizione 1:1000):
Pazienti adulti: somministrare 0.5 ml (corrispondente a 0.5 mg). Ripetere se necessario.
Pazienti pediatrici: bambino di 6-12 anni: 0.3 ml (corrispondente a 0.3 mg)
bambino < 6 anni: 0.15 ml (corrispondente a 0.15 mg).
(oppure via **endovenosa**: fiala da 1 mg diluita in 100 ml Soluzione fisiologica: iniettare boli ripetuti ev da 1 ml).

Reazione vaso-vagale (ipotensione associata a bradicardia)

1. Porre il paziente in posizione supina e sollevare gli arti inferiori
2. Avviare monitoraggio almeno della Saturimetria Percutanea - SpO₂
3. Maschera di ossigeno (6-10 l/min) con reservoir o maschera Venturi con regolazioni per alta FiO₂, > 0.5 da utilizzare per ossigenoterapia in respiro spontaneo.
4. Atropina: preparare 1 fiala da 1 mg diluita in 10 ml di Soluzione Fisiologica:
 - *Adulti*: somministrare 6-10 ml endovena (corrispondente a 0.6-1.0 mg), ripetere se necessario dopo 3-5 min, fino a una dose totale di 3 mg (0.04 mg/Kg)
 - *Pazienti pediatrici*: 0.02 mg/kg endovena (massimo 0.6 mg per dose), ripetere se necessario, fino a un totale di 2 mg.
5. Liquidi per via endovenosa: flusso rapido, Soluzione Salina o Ringer Lattato.

Reazione anafilattica generalizzata

1. Chiamare immediatamente l'equipe di rianimazione
2. Liberare le vie aeree, se necessario
3. Porre il paziente in posizione supina e sollevare gli arti inferiori, se ipoteso
4. Avviare monitoraggio almeno della Saturimetria Percutanea - SpO₂
5. Maschera di ossigeno (15 l/min) con reservoir o maschera Venturi con regolazioni per alta FiO₂, > 0.5 da utilizzare per ossigenoterapia in respiro spontaneo.
6. Adrenalina **Intramuscolo**: 1 fiala da 1 mg (corrispondente a diluizione 1:1000):
Pazienti adulti: somministrare 0.5 ml (corrispondente a 0.5 mg). Ripetere se necessario.
Pazienti pediatrici: bambino di 6-12 anni: 0.3 ml (corrispondente a 0.3 mg)
bambino < 6 anni: 0.15 ml (corrispondente a 0.15 mg).
(oppure via **endovenosa**: fiala da 1 mg diluita in 100 ml Soluzione fisiologica, iniettare boli ripetuti ev da 1 ml)
7. Liquidi per via endovenosa (soluzione salina o Ringer lattato)
8. Antistaminico 1 fiala di clorfenamina 10 mg (Trimeton) diluita in 100 ml di Sodio Cloruro 0.9%.

La sede consigliata di iniezione intramuscolare dell'adrenalina, per la facilità dell'approccio, è la superficie anterolaterale della coscia (muscolo vasto laterale).

Gli effetti avversi successivi a somministrazione intramuscolare di adrenalina sono estremamente rari (3-5%) e nella maggior parte dei casi correlati a sovradosaggio o erronea somministrazione endovenosa. Le complicanze più comuni sono cardiovascolari (aritmie, ischemia miocardica, ipertensione) ed i pazienti più vulnerabili sono quelli di età avanzata ed affetti da comorbidità cardiache e vascolari (ipertensione, cardiopatia ischemica, vasculopatia polidistrettuale). Non esistono controindicazioni assolute alla somministrazione di adrenalina.

Si ricorda che i cortisonici endovenosi non fanno parte della prima linea di trattamento delle reazioni avverse da mezzo di contrasto per il lungo tempo di onset (per idrocortisone inizio effetto 1 ora con massimo effetto 5 ore). Hanno un ruolo come seconda linea di intervento soprattutto per trattare le reazioni protratte o la recidiva dei sintomi dopo la fase iniziale, possibile per 48 ore.

Dosaggio consigliato:

- Asma grave idrocortisone 100 mg ev seguiti da 50 mg x 4 ev.
- Shock anafilattico idrocortisone 200mg ev seguiti da 50 mg x 4 ev.

6.2.7 CARRELLO DI EMERGENZA

Caratteristiche essenziali del carrello delle emergenze deve contenere tutte le apparecchiature, materiali e farmaci necessari per affrontare le emergenze.

La normativa raccomanda che ci sia un carrello delle emergenze per ogni piano, ma è opportuno verificarne le necessità in relazione alle dimensioni della struttura e le attività svolte, compresa la contemporaneità di attività che espongono a rischio il Paziente di reazioni avverse o di complicanze procedurali. In linea di massima è opportuno avere un carrello per le emergenze per ogni sala radiologica dove viene somministrato MdC. Un unico carrello delle emergenze può essere previsto solo in caso di sale radiologiche adiacenti.

6.2.8 REAZIONI AVVERSE TARDIVE

Fattori di rischio per reazioni cutanee:

- Precedente reazione tardiva al mezzo di contrasto.
- Trattamento con Interleuchina-2.
- Uso di dimeri non ionici.

Trattamento:

- Sintomatico, simile a quello utilizzato per le reazioni avverse cutanee ad altri farmaci, es. antistaminici, cortisonici topici, emollienti.

Raccomandazioni:

- Comunicare al paziente a rischio (precedenti reazioni avverse cutanee a mezzo di contrasto, o pazienti in trattamento con IL-2) che si potrebbe verificare una reazione tardiva cutanea e, in tal caso, consigliare di rivolgersi al proprio medico curante.
- Possono essere utili patch test e test intradermici con lettura tardiva per confermare una reazione cutanea tardiva al mezzo di contrasto e per studiare la cross-reattività con altri mezzi di contrasto.

- Per ridurre il rischio di un'altra reazione, usare un mezzo di contrasto diverso da quello che ha determinato la prima.
- Evitare mezzi di contrasto che hanno dimostrato una cross-reattività ai test cutanei. In generale una profilassi farmacologica non è consigliata.

Reazioni cutanee tardive come quelle che si verificano dopo iniezione di mezzi di contrasto iodati non sono state descritte dopo somministrazione di mezzi di contrasto ecografici o a base di gadolinio.

6.2.9 REAZIONI AVVERSE MOLTO TARDIVE

6.2.9.1 TIREOTOSSICOSI

a. Pazienti a rischio:

- pazienti con Malattia di Graves non trattata
- pazienti con gozzo multinodulare ed autonomia funzionale tiroidea, specialmente se anziani e/o residenti in aree con carenza di iodio nella dieta

b. Pazienti non a rischio

- Pazienti con funzionalità tiroidea nella norma.

Raccomandazioni

- Mezzi di contrasto iodati non dovrebbero essere somministrati a pazienti con ipertiroidismo clinicamente manifesto.
- la profilassi in genere non è necessaria.
- in pazienti selezionati, ad alto rischio, un trattamento profilattico potrebbe essere somministrato dall'endocrinologo; questa indicazione è maggiormente rilevante nelle zone a scarso apporto iodico con la dieta.
- pazienti ad alto rischio dovrebbero essere strettamente monitorati dall' endocrinologo dopo la somministrazione del mezzo di contrasto.
- mezzi di contrasto endovenosi colangiografici non dovrebbero essere somministrati a pazienti a rischio.

6.2.9.2 FIBROSI SISTEMICA NEFROGENICA (NSF)

LE caratteristiche cliniche della NSF sono:

- **Esordio:** dal giorno di somministrazione fino a 2-3 mesi dopo, a volte anni dopo la somministrazione.
- **Inizialmente:**
 - Dolore.
 - Prurito.
 - Tumefazione.
 - Eritema.
 - Generalmente a partenza dagli arti inferiori.

- **Decorso:**
 - Ispessimento di cute e tessuto sottocutaneo – consistenza “lignea” e placche brunastre
 - Fibrosi degli organi interni, es. muscoli, diaframma, cuore, fegato, polmoni.
- **Esito:**
 - Contratture.
 - Cachessia.
 - Morte, in una frazione di pazienti.

a. Pazienti ad alto rischio:

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

b. Pazienti a basso rischio:

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

c. Pazienti non a rischio di NSF

- Pazienti con GFR stabilmente > 60 ml/min.

In base alla tipologia del paziente vi sono alcuni mezzi di contrasto che non possono essere utilizzati, per un approfondimento si rimanda alle Linee Guida ESUR on contrast media (<http://www.esur.org/guidelines/it>).

6.3 REAZIONI AVVERSE RENALI

6.3.1 REAZIONI AVVERSE RENALI DA MDC IODATO

La nefropatia da mezzo di contrasto iodato radiologico (CIN) identifica una rapida compromissione della funzione renale che avviene a distanza di 24 - 72 ore susseguente alla somministrazione di mezzo di contrasto in assenza di altre possibili cause. L'insorgenza della CIN dopo somministrazione di mdc iodato è riconducibile all'11-14.5% dei casi. Lo spettro di definizioni riportate in letteratura sulla nefropatia da mezzo di contrasto radiologico è estremamente ampio e ciò ha contribuito, in passato, ad una mancata definizione della prevalenza di tale patologia. I riferimenti più diffusamente accettati allo stato attuale sono: ***un incremento assoluto della creatinina sierica di 0.5 mg% od un incremento proporzionale > 25% rispetto ai valori basali che si verificano dopo 24-72 ore dall'esame contrastografico.*** I valori di Creatinina di solito raggiungono un picco dopo 2-3 giorni e ritornano ai valori di base dopo 14 giorni, tuttavia alcuni pazienti (circa l'1%) progrediscono verso l'insufficienza renale acuta e richiedono la dialisi.

Alcune considerazioni importanti sono:

- la nefropatia da mezzo di contrasto rappresenta la terza causa di Insufficienza Renale Acuta (IRA) in ambiente ospedaliero;
- l'insorgenza della CIN aumenta i tempi di degenza, i costi e si correla con una aumentata mortalità intra-ospedaliera;
- le procedure associate con maggior frequenza allo sviluppo di CIN sono la coronarografia, con o senza interventistica coronarica, ed in misura minore la TC con uso di MdC iodato per via endovenosa.
- molti episodi di CIN non sono tempestivamente diagnosticati: infatti, anche nei pazienti a rischio, la determinazione della funzione renale nei giorni successivi all'esame contrastografico non viene effettuata in maniera routinaria;
- la CIN rappresenta una forma di insufficienza renale acuta ove è potenzialmente possibile effettuare un'opera di prevenzione; - non sono raccomandate l'emodialisi e l'emofiltrazione per ridurre il rischio di CIN.

6.3.2 REAZIONI AVVERSE RENALI AI MEZZI DI CONTRASTO A BASE DI GADOLINIO

- Il rischio di nefrotossicità è molto basso quando si somministrano dosaggi approvati di mezzi di contrasto a base di gadolinio.
- In pazienti con funzionalità renale ridotta, far riferimento al § 6.2.5.2 Fibrosi Sistemica Nefrogenica (NSF)

6.3.3 RACCOLTA DATI DEL PAZIENTE

Per tutti i pazienti da sottoporre ad esami diagnostico-terapeutici con mdc occorre compilare la ***scheda anamnestica MR_PG_SPRM_14_1 e MR_PG_SPRM_14_2 (per la cardiologia interventistica) su cui sarà documentato:***

- identità del paziente;
- anamnesi volta alla raccolta delle comorbidità;
- Individuazione della Classe di rischio;

Tale scheda dovrà essere compilata e firmata dal medico prescrittore e dal medico radiologo.

Solo per i pazienti da sottoporre a procedure di Cardiologia Interventistica la valutazione del rischio viene effettuata con l'utilizzo dello score di Merhan come indicato nel §6.3.6.7

6.3.3.1 VALUTAZIONE CLINICO-LABORATORISTICA ED ANAMNESTICA

a. VALUTAZIONE LABORATORISTICA

Il fattore di rischio principale per lo sviluppo di CIN è l'IRC che da sola aumenta il rischio di 20 volte. I pazienti con IRC e diabete hanno il rischio più alto, di questi pazienti il 50% sviluppa CIN. I pazienti con normale funzione renale hanno un rischio di sviluppare CIN trascurabile anche se diabetici.

I metodi più utilizzati per la verifica della funzionalità sono:

- **Dosaggio della creatinina plasmatica** (valore normale 0.90mg/dL dipendenti da sesso razza, massa muscolare,età);
- **Clearance della Creatinina (eGFR)** che può essere calcolata nei seguenti modi:
- **Formula di Cockcroft-Gault** $[ml/min/1.73m^2] = (140 - \text{età[anni]} \times \text{Peso corporeo [Kg]}) / \text{Creatinina[mg/dl]} \times 72 \times 0.73$ [se femmina]
- **Formula MDRD** $[ml/min/1.73m^2] = 175 \times \text{Creatinina [mg/dl]}^{-1.154} \times \text{età[anni]}^{-0.203} \times 0.742$ [se femmina] $\times 1.21$ [se di colore].
- N.B. La costante 175 si usa quando la creatininemia è dosata con metodo standardizzato (IDMS tracciabile), per gli altri metodi (non standardizzati) tale fattore di moltiplicazione è 186.
- **Formula CKD-EPI** $[ml/min/1.73m^2] = 141 \times \min(\text{Scr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{Scr}/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{età[anni]}} \times 1.018$ [se femmina] $\times 1.159$ [se di colore]. Dove Scr è la creatininemia in mg/dL, κ è una costante pari a 0.7 per le femmine e 0.9 per i maschi, α è una costante pari a -0.329 per le femmine e -0.411 per i maschi, min indica il minimo fra Scr/ κ ed 1, e max indica il massimo fra Scr/ κ ed 1.

b. VALUTAZIONE ANAMNESTICA

In sede di anamnesi bisogna valutare la presenza delle seguenti comorbidità:

- Paziente monorene;
- Diabete Mellito sia insulino sia non insulino dipendente;
- Iperglicemia da stress o da sovraccarico;
- Disidratazione o utilizzo di diuretici ad alti dosaggi (tali da poter indurre una significativa deplezione del volume efficace circolante);
- Scompenso cardiaco (NYHA III-IV) e bassa frazione di eiezione del ventricolo sinistro - recente infarto del miocardio;
- Ipotensione arteriosa (PAS < 80 mmHg per almeno 1 ora richiedente un supporto inotropico o contropulsatore 24 ore prima dell'esame contrastografico);
- Utilizzo di farmaci nefrotossici (FANS, aminoglicosidi, immunosoppressori, chemioterapici);
- Paziente portatore di organo trapiantato;
- Età avanzata (>70 anni);
- Esami contrastografici ripetuti nell'arco di 72 ore;

- Mieloma multiplo.
- Insufficienza renale acuta nota o sospetta;
- Nefropatia diabetica o di altra natura;
- diabete trattato con metformina;

e dei seguenti fattori di rischio:

- dose e tipologia del mezzo di contrasto: elevate dosi, alta osmolarità e/o viscosità;
- pazienti che necessitano di esami con mdc per via endoarteriosa.

6.3.4 IDENTIFICAZIONE DEI PAZIENTI A RISCHIO

Il livello di rischio viene stabilito utilizzando il valore di eGFR, pertanto si identificano 4 classi di pazienti che racchiudono 6 diverse categorie divisibili in:

1. **CLASSE 1 RISCHIO MOLTO BASSO:**
 - eGFR > 60 ml/min senza comorbidità.
2. **CLASSE 2 RISCHIO BASSO:**
 - eGFR > 60 ml/min con comorbidità;
 - 45 < eGFR < 59 ml/min senza co-morbidità.
3. **CLASSE 3 RISCHIO ALTO:**
 - 45 < eGFR < 59 ml/min con co-morbidità.
 - 30 < eGFR < 44 ml/min.
4. **CLASSE 4 RISCHIO MOLTO ALTO:**
 - eGFR < 30 ml/min: grave riduzione della funzione renale.;

Il medico prescrivente **deve identificare** queste condizioni e:

- in collaborazione con lo Specialista Radiologo concordare la procedura radiologica ottimale e, ove possibile, eventuali procedure diagnostiche alternative;
- in collaborazione con lo Specialista Nefrologo, ove possibile, correggere i fattori di rischio prima dell'effettuazione dell'esame contrastografico.

6.3.5 MISURE ATTE A PREVENIRE L'INSORGENZA DELLA NEFROPATIA DA MEZZO DI CONTRASTO

Le misure preventive che hanno presentato maggiori evidenze nella letteratura scientifica sono rappresentate da:

- sospensione dei farmaci potenzialmente nefrotossici;

6.3.5.1 SOSPENSIONE DEI FARMACI POTENZIALMENTE NEFROTOSSICI

I farmaci potenzialmente nefrotossici sono i seguenti:

- **Biguanidi (Metformina):** L'assunzione di metformina deve essere sospesa 48 ore prima dell'esame contrastografico nei **pazienti con eGFR < 30 ml/min/1.73m²** e dovrà essere ripresa 48 ore dopo, se la funzionalità renale non si è deteriorata. L'assunzione di Metformina non va sospesa nei **pazienti con eGFR ≥ 30 ml/min/1.73m²** in cui il Mdc viene somministrato per via endovenosa o intra-arteriosa con esposizione renale al secondo passaggio. LINEE GUIDA ESUR v. 10.0

In emergenza la metformina non deve essere assunta dal momento della somministrazione del MDC.

Dopo l'esame il paziente dev'essere monitorato per eventuali sintomi di acidosi lattica. La metformina va

somministrata nuovamente 48 ore dopo l'esame contrastografico se la creatininemia / eGFR è immodificata rispetto ai valori pre-procedura.

- **FANS** possono essere sospesi senza problemi;
- **Aminoglicosidi, Vancomicina, Anfotericina B, Ciclosporina/Tacrolimus ecc.** la decisione deve essere individualizzata
- **ACE-inibitori e Sartani:** si consiglia di non iniziare o variare la dose di tali farmaci nel periodo immediatamente precedente e seguente l'uso di MdC.
- **Diuretici (in particolare la furosemide):** dovrebbero essere sospesi 24h prima dell'esame. La decisione di sospendere il diuretico deve essere individualizzata in particolare nei pazienti con grave scompenso cardiaco, cirrosi scompensata o sindrome nefrosica.
- **Cisplatino:** Se possibile il MdC non dovrebbe essere utilizzato nei 7 giorni seguenti una chemioterapia (soprattutto se a base di cisplatino).

6.3.5.2 TERAPIA PRE-ESAME CONTRASTOGRAFICO

- **Pazienti classe 1 eGFR > 60 ml/min senza comorbidità:**
 - vengono sottoposti all'esame con mdc senza ulteriori precauzioni e follow-up.
- **Pazienti classe 2 eGFR > 60 ml/min con comorbidità oppure 45 < eGFR < 59:**
 - : vengono sottoposti all'esame con mdc con le seguenti precauzioni:
 - valutazione sospensione di altri farmaci nefrotossici;
 - valutazione follow-up: a 48h e 72h (azotemia e creatininemia).
- **Pazienti classe 3 eGFR compreso fra 45 < eGFR < 59 ml/min con co-morbidità oppure eGFR compreso fra 30 < eGFR < 44 ml/min:**
 - vengono sottoposti all'esame con mdc con le seguenti precauzioni:
 - Valutazione della possibilità di sospensione metformina 48h prima e dopo l'esame con adeguata sostituzione;
 - valutazione sospensione di altri farmaci nefrotossici;
 - idratazione endovenosa (vedi § 6.3.6 schemi idratazione) e controllo diuresi 6 ore prima dell'esecuzione dell'esame e 6 ore dopo l'esame;
 - follow-up: a 48h e 72h (azotemia e creatininemia).
- **Pazienti classe 4 eGFR < 30 ml/min:**
 - Sospensione metformina 48h prima e dopo l'esame con adeguata sostituzione
 - considerare metodica alternativa;
 - effettuare 2 determinazioni ravvicinate di creatinemia
 - consulenza nefrologica.
- **Pazienti in trattamento emodialitico:** non va attuata nessuna misura preventiva. Importante una valutazione della potassiemia 4-6 ore dopo la somministrazione di mezzo di contrasto per il rischio dell'insorgenza di iperkaliemia translocazionale.

- **IN EMERGENZA: Se possibile:**

- identificare i pazienti a rischio;
- considerare un'indagine diagnostica alternativa, che non necessiti di mezzi di contrasto;
- iniziare l'idratazione per via endovenosa al più presto, prima della somministrazione del MdC (vedi § 6.3.6 schemi idratazione).

6.3.6 SCHEMA DI IDRATAZIONE

Nei pazienti a rischio in cui il mezzo di contrasto viene iniettato per via venosa con esposizione del rene al primo o secondo passaggio, effettuare l'espansione di volume con:

- soluzione salina isotonica per via endovenosa 1.0-1.5 ml/kg di peso corporeo per ora, per almeno 1 ora prima e 4-6 ore dopo la procedura diagnostica;
- in alternativa: bicarbonato di sodio 1,4% (154 mEq/l in glucosata al 5%) per via endovenosa, 3 ml/kg/h per 1 ora prima della somministrazione del MDC e 1 ml/kg/h per 4-6 ore dopo. (Linee Guida ESUR)

Il clinico responsabile del paziente potrà personalizzare l'espansione di volume in pazienti con scompenso cardiaco congestizio severo (classe NYHA 3-4) o in pazienti con insufficienza renale grave (eGFR < 15 ml/min/1.73 m²).

Nei pazienti a rischio in cui il mezzo di contrasto viene iniettato per via arteriosa con insufficienza renale moderata e severa come consigliato nel Documento di consenso SICI-GISE/SIN :

- 1 ml/kg/h di soluzione salina isotonica nelle 12 h precedenti la procedura e nelle 24 h successive (0.5 ml/kg/h se frazione di eiezione ≤35%) con classe di raccomandazione IIa, livello di evidenza C

L'idratazione orale non è raccomandata come unica misura di schema di idratazione preventiva.

6.3.7 SCORE MEHRAN

Solo per i pazienti da sottoporre a procedure di Cardiologia Interventistica la valutazione del rischio viene effettuata con l'utilizzo dello score di Merhan.

Lo score di Mehran definisce i pazienti a rischio di CIN e di dialisi, sia nei pazienti con angina stabile cronica sia in quelli con sindrome coronarica acuta

Mehran risk score				
fattori di rischio	punteggio	punteggio di rischio	rischio di CIN (%)	rischio di dialisi (%)
ipotensione	5	< 5	7-5	0.04
IABP	5			
CHF	5			
età > 75 anni	5	6 - 10	14.0	0.12
anemia	3			
diabete	3	11 - 16	26.1	1.09
volume mdc	1 per ogni 100 ml			
creatinina > 1.5 mg/dL oppure eGFR < 60 ml/min/1.73 m ²	4	> 16	57.3	12.3
	2 per 40-60			
	4 per 20-40 6 per < 20			

Attuazione del protocollo di preparazione in elezione:

- sospensione (quando possibile) di diuretici, FANS, ACE-inibitori, sartani nelle 24 ore precedenti e successive alla procedura.
- idratazione (vedi schema di idratazione §6.3.6).

Attuazione del protocollo di preparazione in urgenza:

- sospensione dei farmaci nefrotossici per 24 ore dopo la procedura.
- idratazione (vedi schema di idratazione §6.3.6).

6.3.8 FOLLOW-UP CLINICO-LABORATORISTICO DOPO ESAME CONTRASTOGRAFICO

La gestione del paziente dopo l'esecuzione di un esame/procedura con MdC dipende dal rischio di CIN ed è sempre a carico della U.O. per cui viene eseguito l'esame.

I pazienti con clearance creatinina > 60 ml/min senza nessuna comorbidità sono a basso rischio di sviluppare una Cin e non è richiesto alcun controllo laboratoristico successivo.

I pazienti con clearance della creatinina > 60 ml/min con comorbidità e con clearance della creatinina < 60 ml/min sottoposti a somministrazione di mezzo di contrasto dovranno eseguire un controllo ematochimico della funzione renale a distanza di 48 e 72 ore per "azotemia e creatininemia".

Il medico dell'UO richiedente valuterà nel caso di un incremento in valore assoluto di 0.5 mg% o proporzionale > 25% della creatinina sierica rispetto ai valori pre-esame contrastografico se il paziente dovrà essere rivalutato dallo specialista nefrologo.

Per gli esami eseguiti in emergenza:

- Continuare l'espansione di volume se necessario.
- Valutare il eGFR 48 e 72 h dopo l'esame contrastografico.
- Se a 48 h vi è una diagnosi di CIN, controllare il paziente clinicamente per almeno 30 giorni valutando il eGFR a intervalli regolari.

6.4 ESECUZIONE ESAME CONTRASTOGRAFICO

Non effettuare possibilmente esami contrastografici ripetuti (entro 3-5 giorni dal precedente).

Utilizzo di “minime” dosi possibili di mezzi di contrasto non ionico ipo o isoosmolari ovvero monomero o dimero. Si consiglia di utilizzare il più basso volume di mdc possibile compatibile con un esame di buona qualità. La dose minima di mdc dipende da molteplici fattori (tipo di indagine, quesito clinico, costituzione fisica e peso del paziente ecc) e quindi la decisione in merito deve essere presa, caso per caso, dal medico specialista radiologo o, in caso di esami coronarici, dal medico cardiologo interventista.

Al termine dell'esame il radiologo/cardiologo interventista sottoscrive la scheda anamnestica e documenta:

- eventuali criticità riscontrate durante la procedura;
- eventuali consegne per la UOC.

6.5 SEGNALAZIONE DI REAZIONI AVVERSE

In caso di reazione avversa al mdc il medico somministratore è tenuto alla compilazione della scheda di segnalazione di reazione avversa (ADR) per la farmacovigilanza ed inviata alla Farmacia Ospedaliera.

6.6 SEGNALAZIONE DI EVENTI SENTINELLA/EVENTI AVVERSI

Nel caso in cui si verifichi un evento sentinella/evento avverso è necessario segnalarlo, come indicato nella procedura aziendale “Procedura per la gestione e comunicazione di Eventi Sentinella, Eventi Avversi e Near Miss _SPRM_PRO_07, mediante l'apposita “Scheda di Incident Reporting”. La segnalazione degli eventi sentinella/avversi: può essere effettuata da qualunque operatore (medico, infermiere, tecnico, coordinatore, etc.), è di tipo volontario e garantisce la confidenzialità dei dati trattati.

6.7 MISCELLANEA

6.7.1 STRAVASO DI MEZZO DI CONTRASTO

Tipologia di Lesioni:

- La maggioranza delle lesioni è di lieve entità.
- Le lesioni più gravi comprendono ulcerazioni cutanee, necrosi dei tessuti molli e sindrome compartimentale.

Fattori di rischio:

- Correlati alla Tecnica

- Utilizzo di un iniettore automatico.
- Siti di infusione non ottimali, come gli arti inferiori e le piccole vene distali.
- Dosi elevate di mezzo di contrasto.
- Mezzi di contrasto ad elevata osmolarità.

- Dipendenti dal Paziente

- Difficoltà di comunicazione.
- Vene fragili o danneggiate.
- Insufficienza arteriosa.
- Compromissione del drenaggio linfatico e/o venoso.
- Obesità.

Per ridurre il rischio

- L'incannulamento di una vena dovrebbe essere sempre eseguito in maniera precisa, utilizzando agocannule di calibro adeguato, posizionate in un vaso venoso appropriato, che possa cioè supportare la velocità di flusso dell'iniezione.
- Iniezione test con soluzione salina.
- Utilizzare mezzi di contrasto iodati non ionici.

Trattamento

Un trattamento di tipo conservativo è adeguato nella maggioranza dei casi:

- Sollevare l'arto
- Applicare impacchi di ghiaccio
- Attento monitoraggio

Se si sospetta una lesione di grave entità, richiedere una consulenza chirurgica.

7. INDICATORI

- N° di pazienti a rischio con episodi di reazione allergica che eseguono esame contrastografico / pazienti a rischio che eseguono esame contrastografico.
- N° di pazienti a rischio con episodi di CIN che eseguono esame contrastografico / su pazienti a rischio che eseguono esame contrastografico.

8. DOCUMENTI DI RIFERIMENTO

8.1 RIFERIMENTI INTERNI

- Scheda Anamnestica valutazione paziente candidato ad indagini con mezzo di contrasto MR_PG_SPRM_14_1.
- Scheda Anamnestica valutazione paziente candidato ad indagini con mezzo di contrasto cardiologia interventistica MR_PG_SPRM_14_2.
- "Procedura per la gestione e comunicazione di Eventi Sentinella, Eventi Avversi e Near Miss _SPRM_PRO_07
- "Scheda di Incident Reporting"

8.2 RIFERIMENTI ESTERNI

- Romanini L, Stacul F, Passamonti M, Cerri G, Ricci P, Galluzzo M, Grassedonio E, Reginelli A, Costantino MT, Gaeta F, Valluzzi RL, Bonadonna P, Pucci S, Savi E, Mauro M, Colombo G, Testi S, Ridolo E, Nettis E, Di Leo E, Rossi O, Romano A, Montuschi P. Documento di Consenso SIRM-SIAAIC Gestione dei Pazienti a Rischio di Reazione Avversa a Mezzo di Contrasto. https://www.sirm.org/wpcontent/uploads/2019/03/Documento_di_Consenso_SIRMSIAAIC_per_la_gestione_dei_pazienti_a_rischio_di_reazione_avversa_da_mezzo_di_contrasto.pdf. Ultima consultazione 30.12.2019.

- Federico Ronco et. Al Documento di consenso SICI-GISE/SIN: Danno renale acuto da mezzo di contrasto in cardiologia interventistica G ITAL CARDIOL | VOL 20 | SUPPL 1 AL N 9 2019.
- ESUR. Guidelines on Contrast Media. www.esur-cm.org, 10.0 edition, 2018.
- Morzycki A, Bhatia A, Murphy KJ. Adverse Reactions to Contrast Material: A Canadian Update. Can Assoc Radiol J. 2017; 68:187-193.
- BottinorW, Polkampally P. Jovin Adverse Reactions to Iodinated Contrast Media. Int J Angiol 2013. 22:149–154.
- Clement O, Dewachter P, Mouton-Faivre C, et al. Immediate Hypersensitivity to Contrast Agents: The French 5-year CIRTACI Study. EClinicalMedicine 2018; 1:51–61.
- Reactions to Contrast Media. J Investig Allergol Clin Immunol 2016; 26:144-155.
- Murphy, K. J, Brunberg J. A, Cohan, RH. Adverse reactions to gadolinium contrast media: A review of 36 cases. Am J Roentgenol, 1996; 167:847-849.
- Brockow K, Christiansen C, Kanny G, Clément O, Barbaud A, Bircher A, et al. Management of hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. Allergy 2005;60:150-8.
- Rosado Ingelmo A, Doña Diaz I, Cabañas Moreno R, Moya Quesada MC, García-Avilés C, García Nuñez I, et al. Clinical Practice Guidelines for Diagnosis and Management of Hypersensitivity Reactions to Contrast Media. J Investig Allergol Clin Immunol 2016;26:144-55.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. ; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med 2009;150:604–612.
- Schwandt A, et al. Comparison of MDRD, CKD-EPI, and Cockcroft-Gault equation in relation to measured glomerular filtration rate among a large cohort with diabetes. J Diabetes Complications. 2017.
- RL Schmidt, JA Straseski, KL Raphael, AH Adams, CM Lehman. A Risk Assessment of the Jaffe vs Enzymatic Method for Creatinine Measurement in an Outpatient Population. PloS one 10 (11), 2015.
- Delanaye P, et al. Serum Creatinine: Not So Simple! Review article. Nephron 2017;136:302–308.
- Grossman PM, Ali SS, Aronow HD, et al. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing endovascular peripheral vascular intervention: Incidence, risk factors, and outcomes as observed in the Blue Cross Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium. J Interv Cardiol. 2017 Jun. 30(3):274-80.
- Toprak O. Risk markers for contrast-induced nephropathy. Am J Med Sci. 2007 Oct. 334(4):283-90
- Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Mao MA, et al. Contrast-induced acute kidney injury in kidney transplant recipients: A meta-analysis. Am J Transplant 2017;17 (suppl 3).

- Jawdeh BAbu, Sharma Y, Katipally S, Leonard A, Alloway R, Woodle E, Thakar C. Incidence and Risk Factors of Contrast-Induced Nephropathy in Renal Allograft Recipients [abstract]. Am J Transplant. 2015; 15 (suppl 3).
- Scherer K, Harr T, Bach S, Bircher AJ. The role of iodine in hypersensitivity reactions to radio contrast media. Clin Exp Allergy 2010;40:468-75.
- Freed KS, Leder RA, Alexander C, DeLong DM, Kliever MA. Breakthrough adverse reactions to low-osmolar contrast media after steroid premedication. Am J Roentgenol 2001;176:1389-92.
- Schopp JG, Iyer RS, Wang CL, Petscavage JM, Paladin AM, Bush WH, et al. Allergic reactions to iodinated contrast media: premedication considerations for patients at risk. Emerg Radiol 2013;20:299-306.
- Abe S, Fukuda H, Tobe K, Ibukuro K. Protective effect against repeat adverse reactions to iodinated contrast medium: Premedication vs. changing the contrast medium. Eur Radiol 2016;26:2148-54.
- Tramèr MR, von Elm E, Loubeyre P, Hauser C. Pharmacological prevention of serious anaphylactic reactions due to iodinated contrast media: systematic review. BMJ 2006;333:675.
- Davenport MS, Cohan RH, Ellis JH. Contrast media controversies in 2015: imaging patients with renal impairment or risk of contrast reaction. Am J Roentgenol 2015;204:1174-81.
- Clement O, Webb JAW. Acute adverse reactions to contrast media: mechanisms and prevention. Contrast Media 2014; pages 51-60.
- Thomsen HS. Management of acute adverse reactions to contrast media. Contrast Media 2014; pages 63-9.
- Schede tecniche farmaci;
- American College of Radiology, Manual on contrast media vers.10.3 2017
- European Society of Urogenital Radiology 2017
- La scelta del mezzo di contrasto. Parere della Società Italiana di medicina legale e delle Assicurazioni. Documento ratificato dal CD SIRM il 19-20 novembre 2010.
- American College of Radiology. ACR manual on contrast media, version 10.3-2018. Disponibile a: <http://www.acr.org/Quality-Safety/Resources/Contrast-Manual>
- Canadian Association of Radiologists consensus guidelines for the prevention of contrast-induced nephropathy: update 2012.Owen RJ1, Hiremath S2, Myers A3, Fraser-Hill M4, Barrett BJ5.
- Tamburrini O: I mezzi di contrasto in diagnostica per immagini – Raccomandazioni all'uso, reazioni avverse e trattamento. Monografia della SIRM (Società Italiana Radiologia Medica), Gruppo di lavoro SIRM, SIAARTI, SIN, AINR- Omicron Editrice, Genova 2009

- La scelta del mezzo di contrasto. Parere della Società Italiana di medicina legale e delle Assicurazioni. Documento ratificato dal CD SIRM il 19-20 novembre 2010. http://www.sirm.org/index.php/documenti_2.
- Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). <http://www.agenziafarmaco.gov.it/> 5.
- <http://www.esur.org/guidelines/it/ESUR>, Guidelines on Contrast Media. www.esur-cm.org, 10.0 edition, 2018.
- <https://www.nice.org.uk/guidance/cg169>
- <https://kdigo.org/guidelines/acute-kidney-injury>
- <https://www.ranzcr.com/college/document-library/ranzcr-iodinated-contrast-guidelines>
- ACR Committee on Drugs and Contrast Media. ACR Manual on Contrast Media. Version 10.3, 2018.
- . <http://www.acr.org>