

## CAT DI TRATTAMENTO

**Quesito di trattamento:** alte dosi di Rosuvastatin possono ridurre l'incidenza della Insufficienza Renale Acuta da Mezzo di Contrasto (CIAKI) in paziente con sindrome coronaria acuta?

**Fonte originale:** Leoncini M, Toso A, Maioli M, Tropeano F, Badia T, Villani S, Bellandi F. Early high-dose rosuvastatin and cardioprotection in the protective effect of rosuvastatin and antiplatelet therapy on contrast-induced acute kidney injury and myocardial damage in patients with acute coronary syndrome (PRATO-ACS) study. *Am Heart J.* 2014 Nov;168(5):792-7. doi: 10.1016/j.ahj.2014.08.005. Epub 2014 Aug 10.

**Autore, Anno:** Leoncini, 2014



**Pazienti:** pazienti provenienti da un unico centro (n. 504) candidati all'Angioplastica nel periodo Agosto 2010 a Luglio 2012. Sono stati esclusi i pazienti già trattati con statine; ad alto rischio che possono giustificare una coronarografia di emergenza entro 24 ore o prima; un danno renale acuto o una insufficienza renale acuta allo stadio terminale che richiede la dialisi oppure pazienti che abbiano un valore della creatinina pari a 3 mgr/dl; gravi comorbidità che ne precludono una strategia invasiva precoce; controindicazioni al trattamento con statine; stato di gravidanza; il rifiuto a dare il consenso al trattamento.

**R<sub>x</sub> Intervento:** i pazienti del braccio con statina (n. 252) hanno ricevuto 40 mgr di Rosuvastatina seguiti da 20 mgr/gg R (10PM) e alla dimissione 20 mgr/gg R di Rosuvastatina oppure 10 mgr/gg per pazienti con velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) < 30 ml/min/m<sup>2</sup>.

**R<sub>x</sub> Intervento (per tutti):** al momento del ricovero tutti i pazienti hanno ricevuto un trattamento di Eparina, Aspirina e Clopidogrel in dose unica di 600 mgr e poi ridotti a 150 mgr/gg, sono stati idratati con soluzione isotonica di cloruro di sodio 0,9% (1 ml/Kg/h) per 12 h sia prima che dopo intervento. Hanno ricevuto 1.200 mgr via orale di N-Acetilcisteina due volte al giorno dal giorno prima dell'intervento al giorno dopo l'intervento. Dopo l'intervento tutti hanno ricevuto Aspirina 100 mgr/h per via orale a tempo indeterminato e Clopidogrel 75 mgr/gg per almeno 12 mesi. Il tasso di idratazione è stato ridotto a 0,5 ml/kg/h in entrambe le braccia per paziente con frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS) < 40% . Tutti i pazienti sono stati trattati durante la procedura diagnostica invasiva (Angiografia) con mezzo di contrasto (Mdc) isosmolare Visipaque (Iodixanolo) in quantità tra 100 -150 ml. Eventuali farmaci nefrotossici (Metformina, farmaci antiinfiammatori non steroidei) sono stati sospesi al momento del ricovero.

**R<sub>x</sub> Comparazione:** il gruppo di controllo (n. 252) non ha ricevuto alcun trattamento prima e durante indagine ma alla dimissione hanno ricevuto 40 mgr/gg di Atorvastatina.

**I Outcome principale:** controllo dell'aumento della creatinina sierica dopo somministrazione di Mdc a 72 h < 0.5 mg/dl oppure < 25% del valore basale (sempre prima di idratazioni). La creatinina sierica è stata misurata a basale a 24 h, 48 h e 72 h e a 30 gg per i casi di CIAKI.


**I Outcomes secondari:** Controllo dell'aumento della creatinina sierica dopo somministrazione del Mdc:


- di 0.5 mg/dl oppure del 25% del valore basale entro 48 h;


- di 0.3 mg/dl entro 48 h e 72 h;
- di 0.5 mg/dl entro 72 h;
- una diminuzione in eGFR del 25% entro 72 h.


Gli endpoint secondari comprendono il verificarsi della CIAKI e degli eventi cardiovascolari e renali avversi entro 30 gg e a 6 mesi (inclusa insufficienza renale acuta e tutte le cause di mortalità) in sottogruppi di rischio predefiniti.


 **Setting:** ricoverati in ospedale.

 **Disegno:** Trial clinico randomizzato prospettico.

 **Allocazione:** è stata eseguita al momento del ricovero mediante assegnazione computer da open label usando un foglio elettronico con blocchi di 50 pazienti. Il lasso di tempo tra il dolore al petto e la randomizzazione è stato tra 6-24 ore mentre il lasso di tempo tra la randomizzazione e l'indagine diagnostica con MdC è stata di 14-46 ore senza differenze tra i due gruppi.

 **Cecità:** i pazienti e i medici che hanno svolto la procedura angiografica non erano a conoscenza del gruppo di assegnazione.

 **Periodo di follow-up:** controllo mortalità ed eventi clinici avversi dopo 30 gg per ictus, eventi cardiovascolari e renali severi o temporanei.

 **Pazienti che hanno completato il follow-up:** i pazienti che hanno completato il follow up clinico a 30 gg sono 503 di cui 1 è stato perso per morte.

**Risultati:** il 92% dei pazienti aveva infarto miocardico NSTEMI. Le caratteristiche cliniche ad alto rischio per la CIAKI erano presenti nel 71% dei pazienti con statine ed 67% dei pazienti del gruppo di controllo. E' stato calcolato l'OR normale ed è stato eseguito un OR agg aggiustato per età, sesso, diabete, ipertensione, colesterolo LDL, Clearance Creatinina stimata (eCrCl), FEVS, rischio CIAKI e volume di contrasto.

	Endpoint Primario		
	Statina	Controllo	
pz	17	38	55
%	6,70%	15,10%	10,90%

OR 0,41

95% CI : 0,22-0,74 p = 0,003

OR agg 0,38

95% CI : 0,20-0,71 p = 0,003

La riduzione assoluta CIAKI nel gruppo statina è del 8,3%, il che significa che un NNT di 12 per prevenire 1 caso di CIAKI.

Negli outcome secondari i casi di variazioni della Cretinina del gruppo delle statine sono inferiori al gruppo di controllo, confermando quello trovato con l'outcome primario.

**Conclusioni:** questo studio prospettico randomizzato dimostra che la somministrazione di alte dosi di Rosuvastatina data a pazienti con NSTEMI al momento del ricovero e sottoposti a strategia invasiva precoce portano ad una significativa minore incidenza di CIAKI ed un miglioramento del

esito clinico a breve termine. Questi effetti benefici sono dovuti a diverse proprietà che le statine sono:

- 1) dotati di effetti non lipidici (pleiotropici) atti ad abbassare il colesterolo;
- 2) antiossidanti, antitrombotici e antinfiammatori tali da ridurre il danno renale iatrogeno;
- 3) dotati di un effetto nefroprotettivo riducendo i processi infiammatori tubulo interstiziali renali;
- 4) sono dose dipendente;
- 5) inibiscono il processo di endocitosi mediata dai recettori;
- 6) riducono assorbimento del MdC nei reni.

Ricordiamo che esistono altri studi in cui questa minore incidenza non è stata trovata. E' stata associata anche una significativa riduzione degli eventi cardiovascolari avversi entro i 30 gg perché, ricordiamolo, esiste una relazione tra l'aumento del rischio cardiovascolare, dialisi e mortalità nelle persone che sviluppano la CIAKI dopo interventi diagnostici con MdC.

**Commento:**

- Le alte dosi di Rosuvastatin riducono l'incidenza della CIAKI in paziente con sindrome coronaria acuta.
- Gli outcome secondari come gli eventi cardiovascolari e l'insufficienza renale acuta entro 30 gg e gli eventi mortali a 6 mesi potrebbero essere falsati in quanto tutti i pazienti hanno ricevuto statine, quelli del gruppo statine dall'arrivo alla dimissione ed oltre, mentre quelli del gruppo di controllo dalla dimissione in poi.
- Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad una dose elevata di vari farmaci che possono aver interferito tra di loro. Statina/N-Acetilcisteina interazione o sinergia?

**Autore:**

Stefano Corlaita, TSRM, mail [stefano.corlaita@aosp.bo.it](mailto:stefano.corlaita@aosp.bo.it)

Radiologia d'Urgenza Zompatori

Lucchi Antonella, Infermiera, mail [antonella.lucchi@aosp.bo.it](mailto:antonella.lucchi@aosp.bo.it)

Ufficio Codifiche Controllo di Gestione,

Mangione Antonella, TSRM, mail [antonella.mangione@aosp.bo.it](mailto:antonella.mangione@aosp.bo.it)

Radiologia d'Urgenza Zompatori,

Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna Policlinico S.Orsola-Malpighi