

LA NEFROPATIA DA MDC

25 GENNAIO 2014

Serena Bainotti
SC Nefrologia e Dialisi -Cuneo



A.S.O. "S. Croce e Carle"
Cuneo

S.C. Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo
S.S. Malattie Metaboliche e Diabetologia
S.C. Nefrologia

con richiesta di Patrocinio a:
- Associazione Medici Endocrinologi (AME) Piemonte e Valle d'Aosta
- Associazione Medici Diabetologi (AMD) Piemonte e Valle d'Aosta
- Ordine dei Medici Chirurghi e Odontoiatri della Provincia di Cuneo
- Società Italiana di Nefrologia (SIN)

DIABETE IN OSPEDALE:
il paziente
con insufficienza renale



Sabato, 25 Gennaio 2014

Centro Incontri della Provincia
Corso Dante, n. 41
12100 CUNEO

- **Mdc per ecografia:**
sonovue
- **Mdc per Rx :**iodixanolo,
iomeprolo, iopamidolo,
iopromide, ioversolo;LOW
- **Mdc x RMN (GBC):**
gadovist, magnevist,
prohance, primovist



MDC PER ECOGRAFIA

NON NEFROPATIA

LINEE GUIDA ESUR SU MDC-VERSIONE 7.0

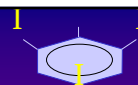
- Mdc per ecografia (sonografie)

- Mdc per ecografia (sonografie)
- Mdc per ecografia (sonografie)
- Mdc per ecografia (sonografie)

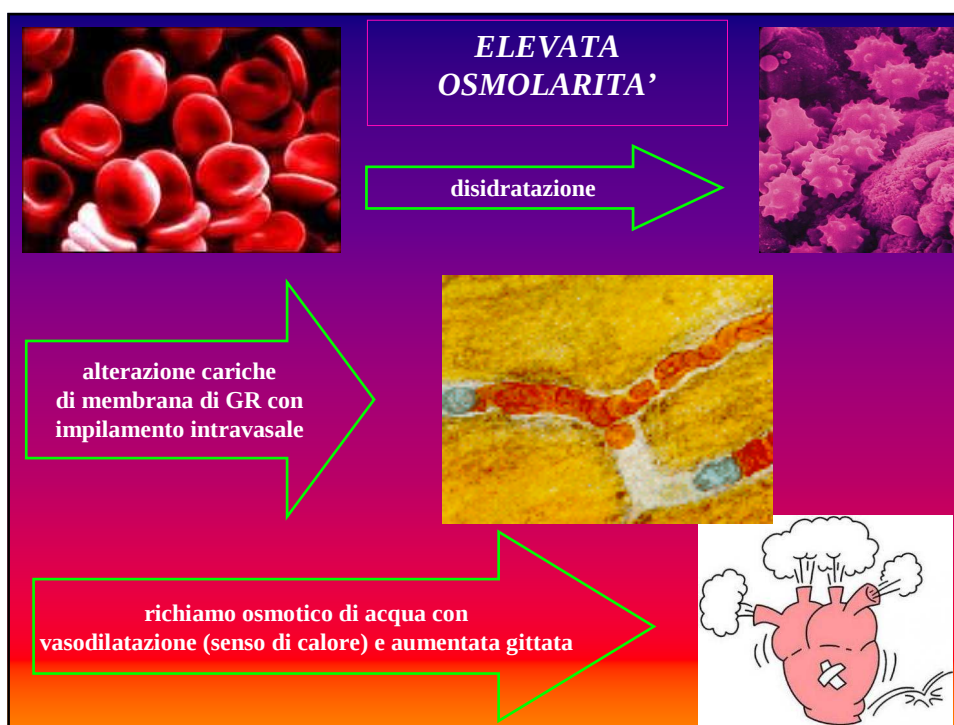
NSF

Fibrosi sistemica nefrogenica

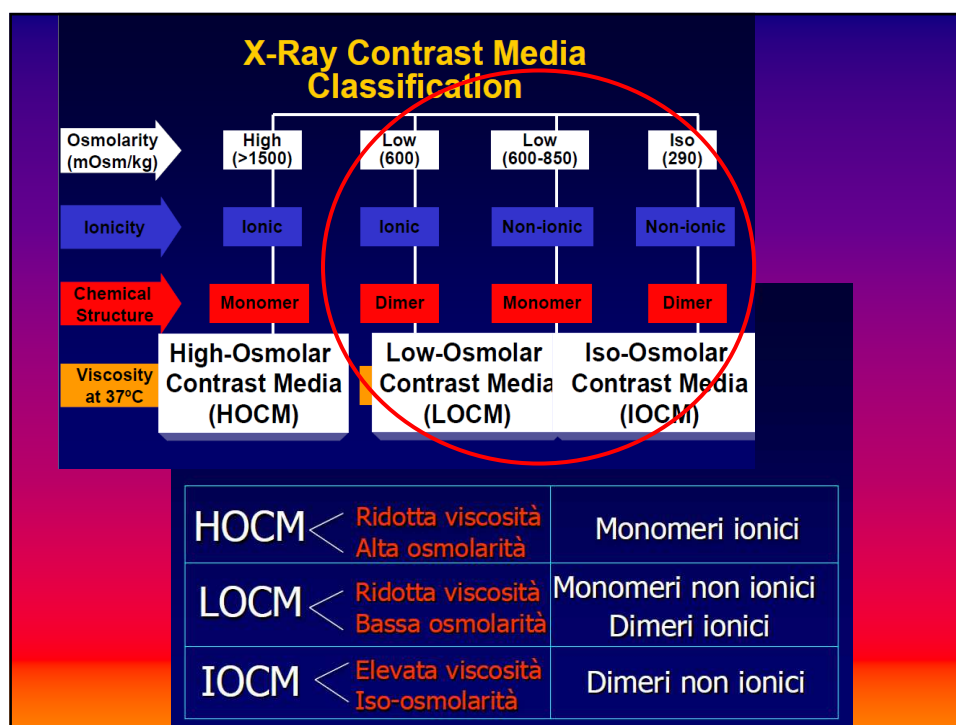
MDC IN RX



- *L'immagine deriva dal diverso assorbimento di raggi X da parte dei tessuti.*
- *Il mdc può aumentare (“positivo”, bario e iodio) o diminuire (“negativo”, aria, metilcellulosa, CO2) l'attenuazione dei raggi X.*
- *Gli effetti tossici del mdc Iodato sono legati all'osmolarita', alla chemiotossicità (x facilità di legame con proteine e di passaggio attraverso le membrane) e alla viscosità.*

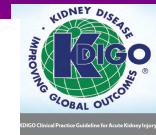
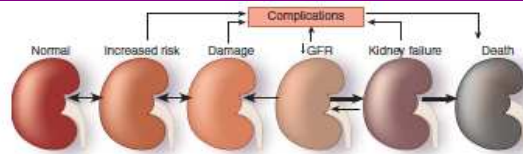


- La viscosità aumenta con la bassa temperatura, la concentrazione, le dimensioni (> in DIMERI) la numerosità dei gruppi ossidrilici.
- Mdc **ideale**: ~~bassa viscosità e bassa osmolarità~~
- Lo I possiede elevata stabilità di legame con anello benzenico e elevato assorbimento di rx
- Esistono mdc ionici e non ionici (entrano in soluzione senza dissociarsi, x la presenza di gruppi altamente idrofili), monomeri e dimeri



CI-AKI vs IRA DA MDC

AKI is one of a number of conditions that affect kidney structure and function. AKI is defined by an abrupt decrease in kidney function that includes, but is not limited to, ARF. It is a broad clinical syndrome encompassing various etiologies,



Acute kidney injury (AKI) is now well established as a common, often underrecognized disorder, which is associated with a high risk for mortality, development of chronic kidney disease (CKD), and other organ dysfunction.

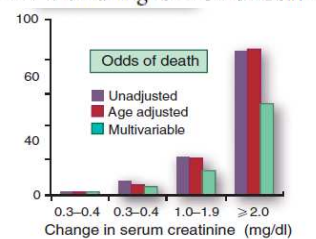
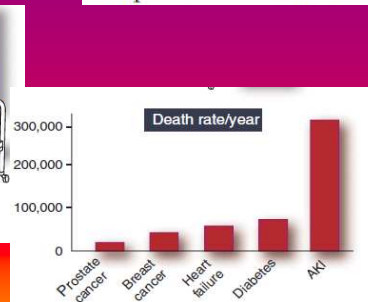
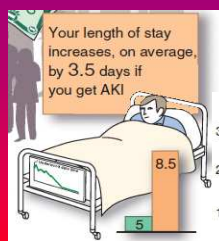
either in the community or the hospital setting. As AKI is not associated with any specific symptoms and the diagnosis is laboratoristic

Raising awareness of acute kidney injury: a global perspective of a silent killer

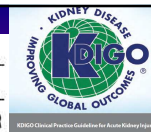
Andrew J.P. Lewington^{1,4}, Jorge Cerdá^{2,4} and Ravindra L. Mehta^{3,4}

¹Department of Renal Medicine, St James's University Hospital, Leeds, UK; ²Department of Medicine, Albany Medical College, Albany, New York, USA and ³Department of Medicine, University of California, San Diego, San Diego, California, USA

Several epidemiological studies have demonstrated the independent association of AKI with a higher risk of death.



AKI staging	Urine output (common to both)	RIFLE
Serum creatinine		Class Serum creatinine or GFR
Stage 1 Increase of more than or equal to 0.3 mg/dl ($\geq 26.5 \mu\text{mol/l}$) or increase to more than or equal to 150% to 200% (1.5- to 2-fold) from baseline	Less than 0.5 ml/kg/h for more than 6 hours	Risk Increase in serum creatinine $\times 1.5$ or GFR decrease $> 25\%$
Stage 2 Increased to more than 200% to 300% (> 2 - to 3-fold) from baseline	Less than 0.5 ml/kg per hour for more than 12 hours	Injury Serum creatinine $\times 2$ or GFR decreased $> 50\%$
Stage 3 Increased to more than 300% (> 3 -fold) from baseline, or more than or equal to 4.0 mg/dl ($\geq 354 \mu\text{mol/l}$) with an acute increase of at least 0.5 mg/dl ($44 \mu\text{mol/l}$) or on RRT	Less than 0.3 ml/kg/h for 24 hours or anuria for 12 hours	Failure Serum creatinine $\times 3$, or serum creatinine $> 4 \text{ mg/dl}$ ($> 354 \mu\text{mol/l}$) with an acute rise $> 0.5 \text{ mg/dl}$ ($> 44 \mu\text{mol/l}$) or GFR decreased $> 75\%$
		Loss Persistent acute renal failure=complete loss of kidney function > 4 weeks
		End-stage kidney disease ESRD > 3 months



It is widely accepted that GFR is the most useful overall index of kidney function in health and disease, and changes in SCr and urine output are surrogates for changes in GFR. In clinical practice, an abrupt decline in GFR is assessed from an increase in SCr or oliguria. Recognizing the limitations of the use of a decrease in kidney function for the early detection and accurate estimation of renal injury (see below), there is a broad consensus that, while more sensitive and specific biomarkers are needed, changes in SCr and/or urine output form the basis of all diagnostic criteria for AKI. The first

DEFINIZIONE CI-AKI

- Aumento di **creatininemia** in valore assoluto $\geq 0,5 \text{ mg/dl}$ o relativo $\geq 25\%$ rispetto al basale dopo 48-72 (fino a 96) h dall'utilizzo del mdc, non correlabile ad

Cistatina C miglior marker di CI-AKI?

- “F

Bruc
funct

2009; 192: 711-718.

003

f kidney
pentgenol

Therefore, the Work Group strongly recommends that individuals showing increases of SCr compatible with the definition of AKI after administration of intravascular contrast media be also evaluated for other possible causes of AKI.



future clarify this point. Recent studies addressing the impact of early nephrology consultation^{31,48,49} leading to

- Conseguenza di maggior uso di tecniche diagnostiche e interventistiche in pazienti più complessi e più anziani
- E' generalmente reversibile; ma ancora incerta la patogenesi, la relativa tossicità dei vari mdc e...

whether prevention is associated with benefit. Preventive treatment has been demonstrated for only a few etiologies of AKI, including radiocontrast-induced and postcardiac surgery, but there is persistent controversy on the best methods of prevention.⁴⁷ When AKI develops in the context

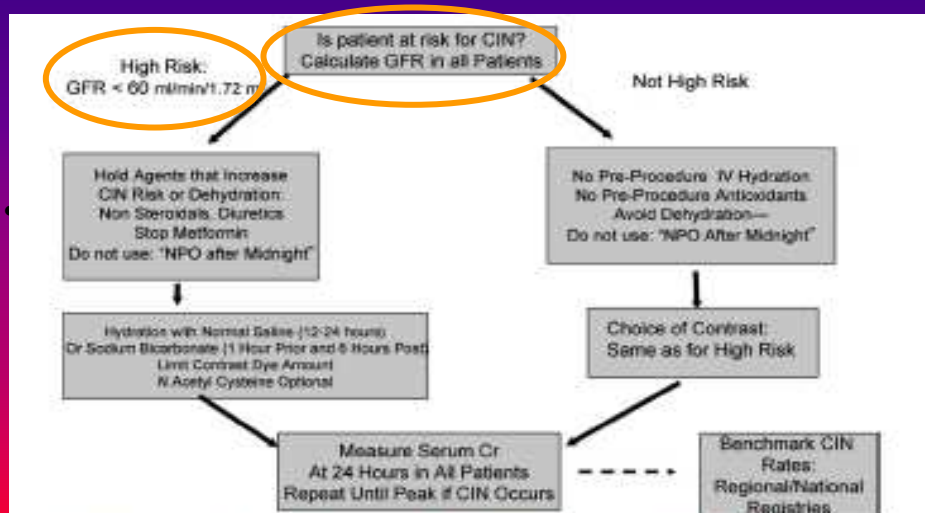
Lewington, Kidney
Int 2013

EPIDEMIOLOGIA

- L'incidenza riportata in letteratura è molto variabile per definizione usata, popolazione selezionata, fattori di rischio. (Jabara R, Am J Cardiol 2009)
- Se funzione renale normale, anche in presenza di diabete mellito, rischio 1-2% (altrimenti fino al 25-50%) (Rudnick MR, Clin J Am Soc Nephrol 2008)
- CI-AKI è la terza causa di AKI in pazienti ospedalizzati (dopo la ridotta perfusione e la nefrotossicità da farmaci) e ammonterebbe all'11% dei casi. 1-10% richiede HD. (Nash K, Am J Kidney Dis 2002; Detrenis NDT 2005)

- Forse maggiore in regime di urgenza/emergenza (ma non dimostrato)
- In pazienti critici segnalata alta incidenza dopo mdc ev anche in crs “normale”
- DD con ateroembolia dopo mdc arterioso (> rischio CI-AKI con mdc i.a che ev) Katzberg RW, Radiol Clin North Am 2009
- Maggiore: mortalità generale e cardiovascolare, evoluzione in IRC, mortalità se ricorso a HD (36%) (Solomon R, Clin J Am Soc Nephrol 2009; McCullough PA, Am J Med 1997)

FATTORI di rischio CLINICI



Solomon R, Circulation 2010- Score di rischio basato su GFR in coronarografie: CI-AKI 7% in basso rischio vs >50% in alto rischio

- **IRC** è il più importante FdR di sviluppo di **CI-AKI** (incidenza 5-20%), in modo crescente in proporzione allo stadio **K-DOQI** (Mehran R, Kidney Int Suppl 2006)
- **KDOQI** e **KDIGO** raccomandano di calcolare **e-GFR** in pazienti stabili (Stevens LA, N Engl J Med 2006)
- **CI-AKI Consensus Working Panel**: rischio crescente con **sCr > 1.3 mg/dl** in uomini e **> 1.0 mg/dl** nelle donne, equivalenti a **eGFR <60 ml/min**. Alla luce di nuovi studi il cut-off potrebbe essere ridotto a **45 ml/min**. Ancora incerta utilità di screening di **proteinuria senza IRC**. ((Lameire N, Am J Cardiol 2006; KDIGO 2012)

2.1.1 All'arrivo della richiesta

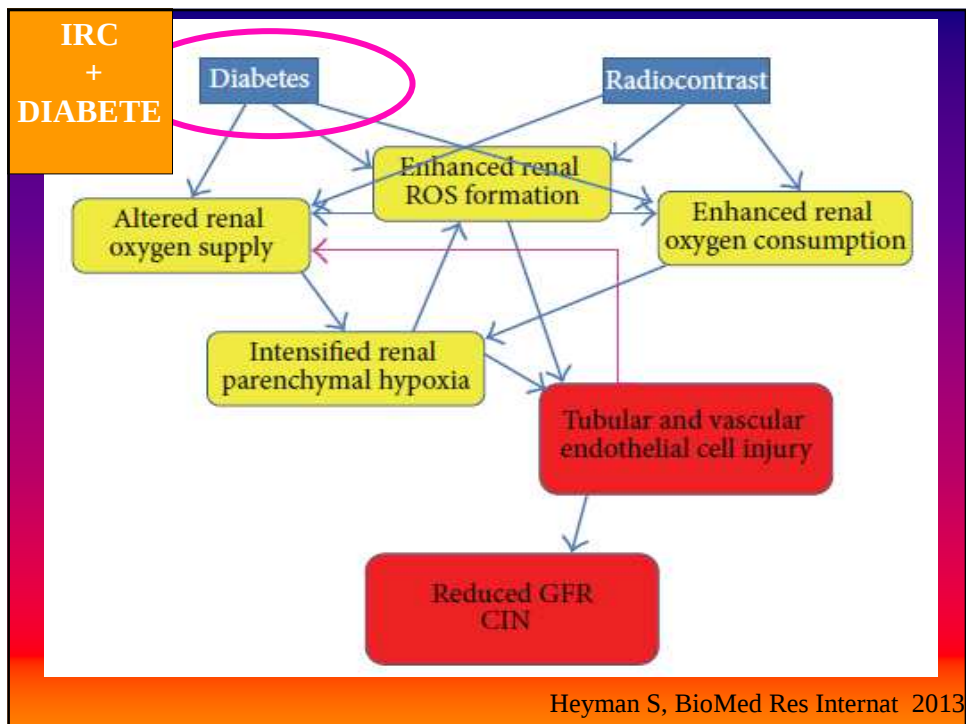
ESAME DIAGNOSTICO IN ELEZIONE

Linee Guida ESUR sui
Mezzi di Contrasto
Società Europea di Radiologia Urologica

1) IDENTIFICAZIONE
AUMENTO DELLA CREATININEMIA

NOSTRI PROTOCOLLI AZIENDALI
PREPARAZIONE AL MDC
CREATININA 1.4-1.5 mg/dl

la somministrazione di metformina non è approvata nella maggior parte dei paesi, ed il mezzo di contrasto iodato dovrebbe essere evitato, se possibile.



FdR modificabili	FdR non modificabili
Volume di MdC	Insufficienza renale cronica/diabete mellito
Ipovolemia	Mieloma
Farmaci nefrotossici concomitanti	Shock –ipotensione durante la procedura
Recente somministrazione di MdC iodato	Eta' avanzata (> 75 anni)
DUBBIO: blocco SRA (Rim MY, AJKD 2012), iperuricemia, s metabolica, pre-diabete	Scompenso cardiaco avanzato

FATTORI di rischio relati a MDC

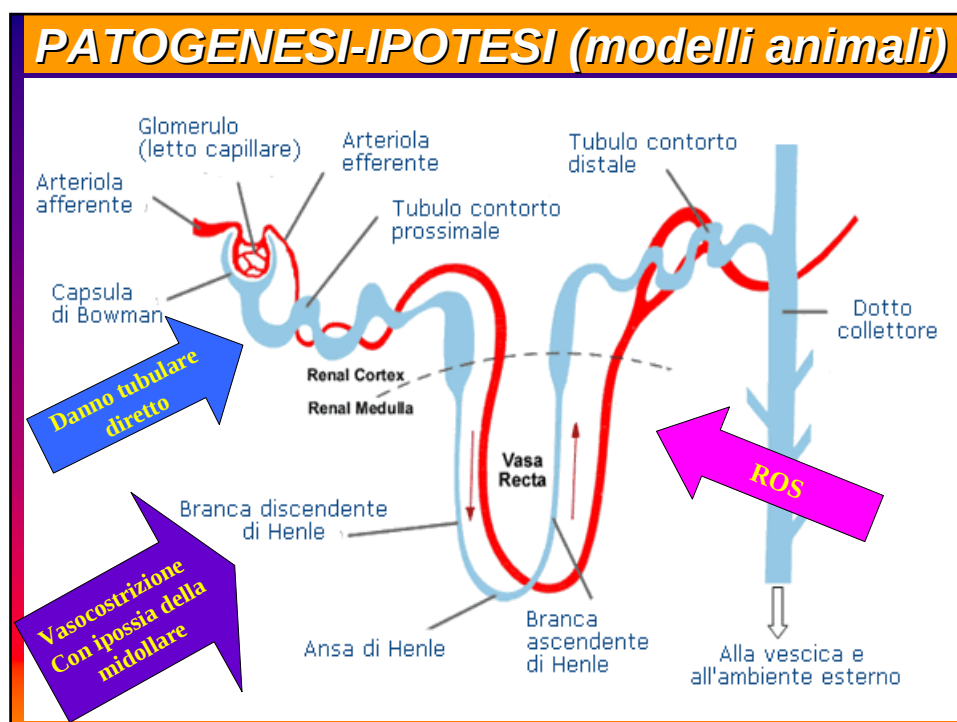
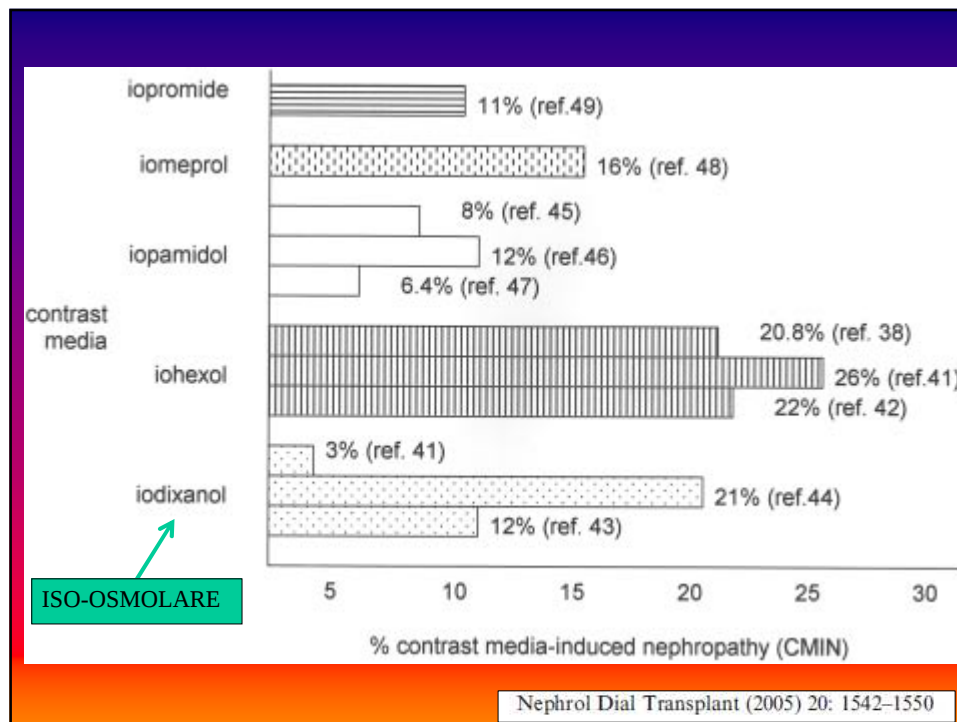
DOSE

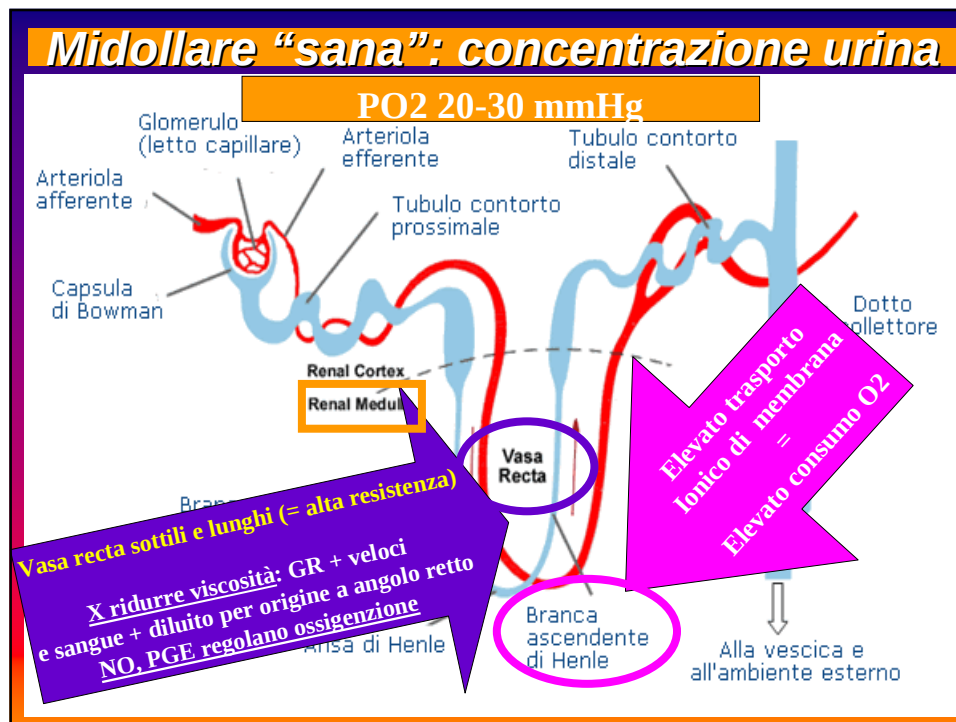
- il rischio è dose-dipendente, ma basse dosi non evitano di per certo CI-AKI (Cigarroa RG Am J Med 1989)
- Utilizzare il dosaggio minimo necessario per ottenere il risultato diagnostico con o senza altri fattori di rischio (ESUR 7.0)
- Nei lavori variabile la definizione di “bassa dose”: da < 30 a <125 ml (<10 ml in dializzati cronici); proposta anche formula da Manske <5 ml/Kg diviso per crs sierica (max 300 ml).
- T tra ripetizione di mdc: di 48 h senza FdR, 72 h con FdR, attesa di ripristino di Crs basale se AKI (Goldenberg I, CMAJ 2005)

FATTORI di rischio relati a MDC

TIPO

- In basso FdR: no differenza tra alta e bassa osmolarità (Goldfarb S, Invest Radiol 1993 ; Barrett BJ, Radiology 1993)
- In alto FdR: evitare alta osmolarità, ma assenti evidenze certe per privilegiare bassa o iso osmolarità (KDIGO 2012)
- Forse differenze tra i vari monomeri non ionici in termini di tossicità renale, legati probabilmente a viscosità e citotossicità intrinseca.





CI-AKI=NTA "atipica"

Rapida ripresa di funzione renale, rara oliguria, sodiuria bassa.

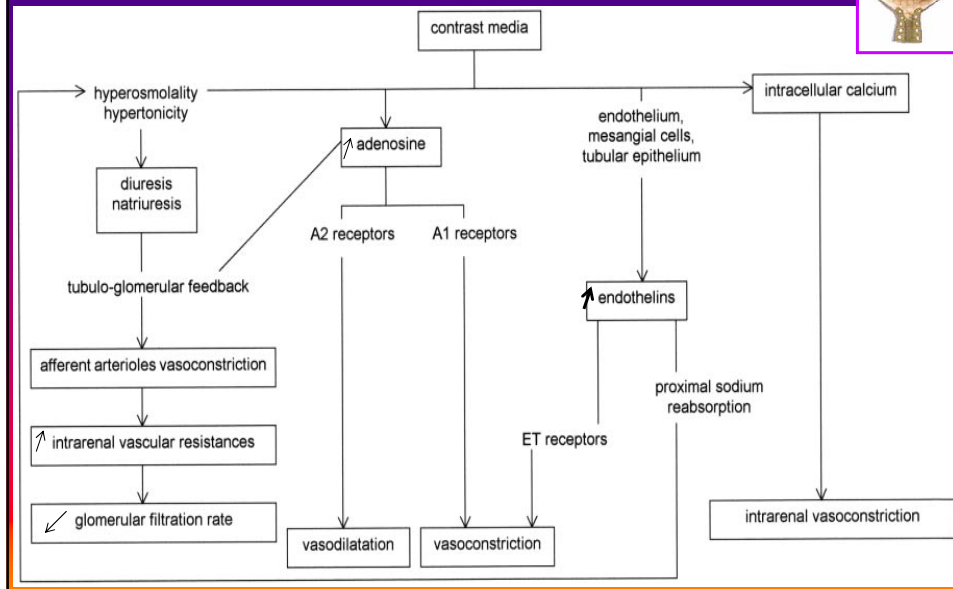
- Danno meno severo? Danno "funzionale" delle cellule tubulari con redistribuzione di proteine di membrana tra basolaterale a luminale?
- Fattori congiunti pre-renali + ostruzione intratubulare (da mdc+proteine da danno tubulare)?

Ipotesi più accreditata: VASOCOSTRIZIONE RENALE = / IPOSSIA MIDOLLARE =NTA

Lights and shadows on the pathogenesis of contrast-induced nephropathy: state of the art

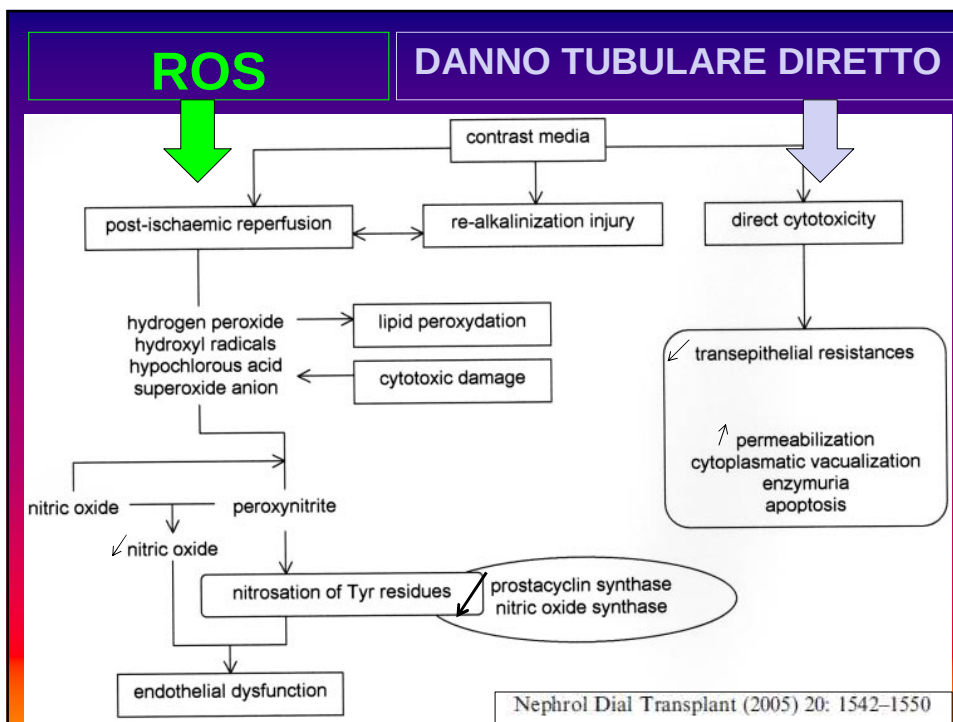
Nephrol Dial Transplant (2005) 20: 1542–1550

Simona Detrenis, Michele Meschi, Sabrina Musini and Giorgio Savazzi*



ROS

DANNO TUBULARE DIRETTO

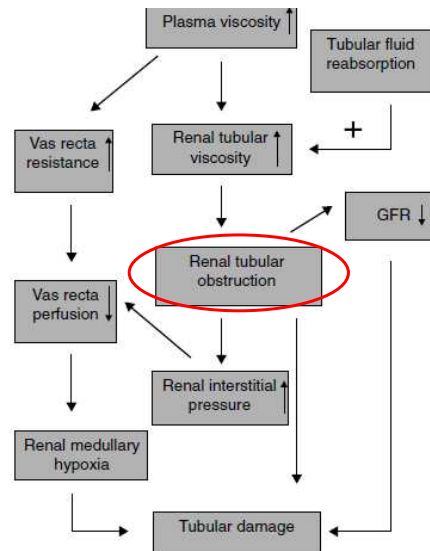


Nephrol Dial Transplant (2005) 20: 1542–1550

Pathophysiology of contrast medium–induced nephropathy

PONTUS B. PERSSON, PETER HANSELL, and PER LISS

VISCOSITA'



CENNI DI PREVENZIONE



Non vi è una cura specifica per CI-AKI; il miglior trattamento è la prevenzione e considerare la possibilità consulenza nefrologica precoce

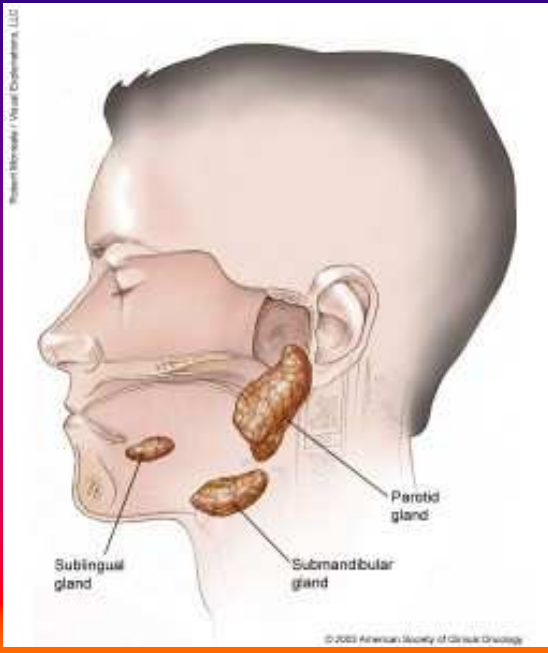
La miglior prevenzione è evitare uso di mdc in pazienti a rischio, considerando metodiche alternative

Modo e tipo di prevenzione farmacologica non certa

Al Medico radiologo è riconosciuta autonomia nella programmazione, nella scelta e nella applicazione

NON UNIVOCI RISULTATI PER OPA.
INCONTRO REGIONALE SU

***PATOGENESI COMPLESSA
NON BASTA L'ATTACCO A
UNO O PIU' TARGET PER
EVITARE CI-AKI***



La **scialoadenite** .. rara complicanza ..
autolimitantesi e a decorso benigno..
ingrandimento bilaterale ghiandole sottomandibolari, non accompagnato a dolore o altri sintomi particolari..
Patogenesi incerta..forse per **accumulo di iodio nel sistema duttale** delle ghiandole salivari maggiori

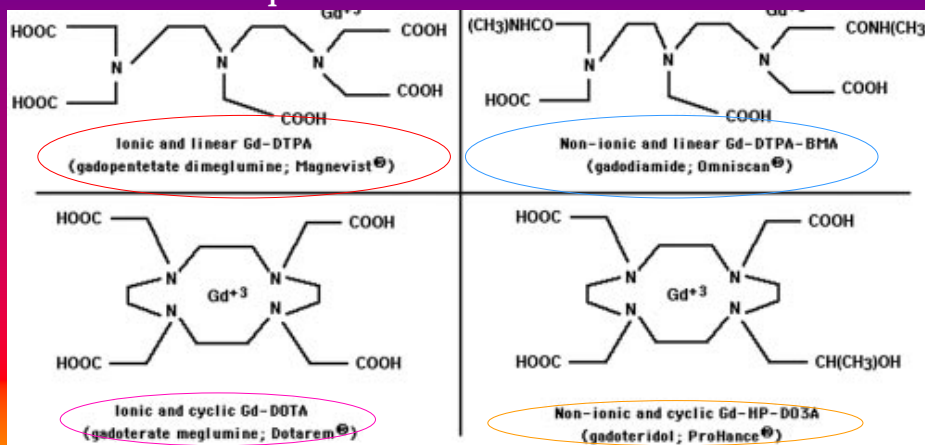
Nazzaro P, GIN 30, vol 1 2013

GBC-AKI

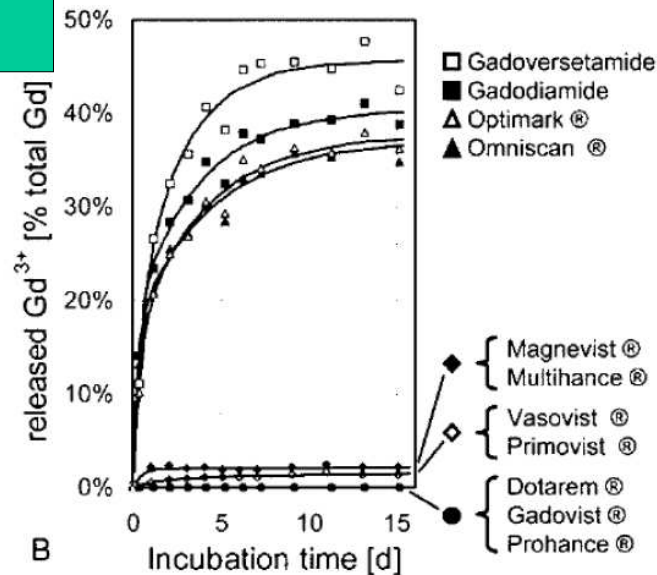
*(Gadolinium Based Contrast
Acute Kidney Injury)*

GBC

- A base di gadolinio, metallo lantanide
- Per essere solubile: forma ionica, molto tossica
- Chelanti “sequestrano” il metallo: inerte



I macrociclici + stabili



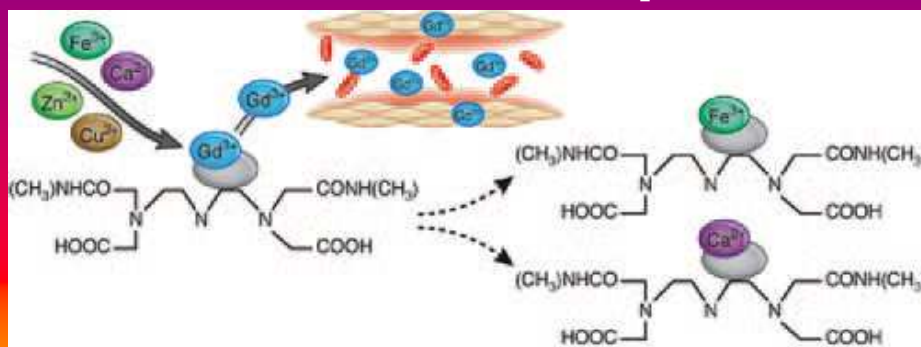
Frenzel, T., et al, *Invest. Radiology*, **43**, 817–828 (2008) and references cited within

Current Status of Gadolinium Toxicity in Patients with Kidney Disease

Mark A. Perazella

Clin J Am Soc Nephrol 4: 461–469, 2009. doi: 10.2215/CJN.06011108

- Emivita 1.3-1.6 h nel sano, >30h in IRC stadio V
- 95% eliminazione renale tramite filtrazione glomerulare
- Tossicità: x transmetalizzazione, iperosmolarità.



**POCO VISCOSI
BASSA DOSE (4-11 volte vs mdc)**

Table 2. Studies supporting renal safety of GBC agents*

Reference	Study	Contrast Agent	Dosage (mmol/kg)	Renal Function (CrCl in mg/dl)	Results
Nitin <i>et al.</i> (68), 1993	Phase III trial, n = 1171 [Cr] at 24 h subgroup with [Cr] at 5 d	Gadopentetate	0.10	[Cr] <1.3, [Cr] >1.3 to 1.4, [Cr] >1.4	No change in [Cr], subgroup of patients <GR 20 to 40; [Cr] ↓ 0.25 GFR <20; [Cr] ↓ 0.25
Arsenault <i>et al.</i> (20), 1996	Retrospective, n = 136, n = 90 with pre/post [Cr] at 3 d	Gadopentetate	0.10	[Cr] >2.0, mean [Cr] 2.5	No change in [Cr] baseline (2.5) to day 3 (2.3)
Prince <i>et al.</i> (21), 1996	Retrospective, n = 64, [Cr] 2 d pre and 2 d post, CIN ≥0.5 mg/dl	Gadopentetate, gadodiamide, gadoteridol	0.20 to 0.40	[Cr] >1.5, mean [Cr] 2.0 ± 1.4	CIN: RC: 11/64 (17%) Gado-0/64 (0%) <u>No CIN</u>
Swan <i>et al.</i> (16), 1999	Prospective, double-blind random, 32 patients [2:1], CIN >0.5 mg/dl	Gadobenate dimeglumine	0.20	CrCl 10 to 30, CrCl 31 to 60, 24-h urine	CIN: 1/34 (3%)
Hammer <i>et al.</i> (22), 1999	n = 31, 34 DSAs, mean age 53.1, CIN >0.5 mg/dl	Gadopentetate	0.40	[Cr] >1.5	CIN: 1/34 (3%)
Spinosa <i>et al.</i> (23), 2000	n = 40, 11 angiograms, 32 procedures RC: 15, Gado-20 CIN ≥0.5 mg/dl at 48 h	Gadodiamide	up to 0.40	[Cr] >1.5, mean [Cr] 2.2, range [Cr] 1.6 to 3.6	RC: 6/15 (40%) GBC: 1/20 (5%)
Spinosa <i>et al.</i> (24), 2001	Catheterized patients treated with Gado + CO ₂ , CIN > 0.5 mg/dl at 48 h	Gadodiamide	<0.30	[Cr] >1.5, mean [Cr] 2.7	CIN: 3/95 (3%)
Sancak <i>et al.</i> (25), 2001	n = 16, intravenous Gado for upper extremity or SVC	Gadodiamide	0.30	Mean [Cr] 1.5, range [Cr] 1.2 to 1.8	Largest increase in [Cr] 0.2 mg/dl
Rieger <i>et al.</i> (26), 2002	Prospective, n = 29, 32 procedures (IA and intravenous) CIN >0.5 mg/dl at 72 h	Gadopentetate	0.34 ± 0.06	[Cr] >1.5 mean [Cr] 3.6	AKI: 1/29 (atherosclerotic)
Total	N/A	N/A	Average dosage: -0.26 (0.10 to 0.40)	Average mean [Cr] -2.86, range 1.2 to 3.6	CIN: 0 to 5% RC: 17 to 40%

Table 3. Studies supporting nephrotoxicity of GBC agents*

Reference	Study	Contrast Agent	Dosage (mmol/kg)	Renal Function (CrCl in mg/dl)	Results
Salm <i>et al.</i> (27), 2003	n = 105 with CKD, no control group CIN >1.0 mg/dl at 48 h with oliguria	Gadopentetate	0.28	CrCl <80 ml/min, CG 38.2 ± 16 ml/min, mean [Cr] 2.6	CIN: 7/195, MRA: 3/153 (1.9%), DSA: 4/42 (9.5%)
Erdoy <i>et al.</i> (28), 2004	Randomized prospective, n = 21, CIN >50%, decrease in GFR	Gadobutrol = 10	0.57 ± 0.17	[Cr] >1.5 or <30 ml/min per 1.73 m ² , mean [Cr] 3.4	CIN: GBC: 5/10 (50%) RC: 5/11 (45%)
Bignardi <i>et al.</i> (30), 2006	Retrospective, n = 25 (historical controls, n = 32), CIN ≥0.5 mg/dl within 48 h or dialysis within 5 d	Gadodiamide = 8 Gadobutrol = 17 3:1 mixture with RC	0.60 ± 0.30 0.28 to 1.23	[Cr] >2 mg/dl or CrCl <40 ml/min, mean [Cr] 2.3	CIN: GBC: 7/25 (28%), RC: 2/32 (6.3%)
Ergun <i>et al.</i> (29), 2006	Retrospective, n = 91, [Cr] measured pre-GBC, days 1, 3, and 7, and 1 mo, CIN ≥0.5 mg/dl within 72 h	Gadopentetate, gadodiamide, gadoteridol	0.20	Stages 3 and 4 CKD mean [Cr] 33 ml/min, range CrCl 15 to 58, mean [Cr] 4.0	CIN: 11/91 (12.1%), CKD Stage 4: 9/11 with CIN
Kane <i>et al.</i> (31), 2008	Retrospective, n = 163, [Cr] measured pre-GBC and within 7 d, CIN ≥0.5 mg/dl within 7 d	GBC agent GBC + RC mixture, RC alone	GBC: 76 ml, RC: mixture 55 + 57 ml, RC: 102 ml	Stages 3 to 5 CKD GBC [Cr] 2.7, GBC + RC [Cr] 2.65, RC [Cr] 2.48	CIN: GBC: 5.3%, GBC + RC: 10.5%, RC: 20.6%
Total	N/A	N/A	Average dosage: -0.41 (0.20 to 0.60)	Average mean [Cr] -3.02, range 2.60 to 4.00	CIN: GBC: 5.3 to 50.0%, RC: 6.5 to 45.0%

*MRA, magnetic resonance angiography.

GBC-AKI

GBC-AKI

The safety of gadolinium in patients with stage 3 and 4 renal failure

Ihsan Ergün¹, Kenan Keven¹, Irfan Uruç¹, Yakup Ekmekçi¹, Basol Canbakan¹,
Ilhan Erden² and Oktay Karatan¹

Nephrol Dial Transplant (2006) 21: 697–700

severe chronic renal failure. Risk factors for ARF after gadolinium toxicity include diabetic nephropathy and low GFR.

GBC-AKI

CAUTELA IN
PRESENZA DI IRC
STADIO IV E V

- A
- H
- A

N
of

- *Melanocytosis*

(3)

- *Melanocytosis*

- *Melanocytosis*

NSF ***Fibrosi sistemica nefrogenica***

NSF: *Number of reports of NSF* 118

Number of reports of NSF

NSF: ***ha ancora senso*** ***parlarne?***

>40% of cases reported by non healthcare professionals

**LA FIBROSI SISTEMICA NEFROGENICA È UNA
RARA PATOLOGIA SISTEMICA ACQUISITA
CHE SI MANIFESTA IN PAZIENTI AFFETTI DA
INSUFFICIENZA RENALE CRONICA
CARATTERIZZATA DA FIBROSI
PROGRESSIVA COINVOLGENTE
PRINCIPALMENTE LA CUTE, MA ANCHE GLI
ORGANI INTERNI ASSOCIATA A
SIGNIFICATIVA MORBIDITÀ E MORTALITÀ**

Swaminathan

UN PO' DI STORIA...

- **2000:** prima segnalazione da parte di Cowper che fonda il Centro di Ricerca su NSF a Yale (ICNSFR); finora riportati **380** casi nel mondo (Last Updated June 15, 2013), circa 1600 segnalati da FDA
- **2007:** indicazione di cautela nell'uso di gadolinio con livelli di GFR ≤ 30 ml/min da parte di FDA, a seguire modificazione foglio illustrativo di composti con gadolinio a cura di AIFA. In seguito nascita di un gruppo da lavoro SIN-SIRM-AINR.
- **2007/2008/2009:** revisione di letteratura da EMEA e FDA

- NSF solo in IRC **stadio V/dialisi o in AKI** (stadio IV basso rischio, nessun caso altri stadi)
- Non vi è correlazione con durata e/o con causa di IRC
- Legame fra **dose** e risposta clinica, sia per quantità somministrata in singolo esame sia per ripetute dosi in un tempo relativamente breve

Table 4. Case-control studies with odds ratio for patients who had ESRD/CKD and were exposed to GBC agents

Reference	No. of NSF Cases	No. of Patients with ESRD and Exposure to GBC	Odds Ratio
Broome <i>et al.</i> (4)	12 (ESRD 8)	258	41.3
Collidge <i>et al.</i> (36)	14 (12 biopsy-proven)	1418	46.6
Deo <i>et al.</i> (32)	3	380	31.5
Othersen <i>et al.</i> (37)	4	588	20.6
Marckmann <i>et al.</i> (35)	13 (ESRD 8)	430	32.5

Clin J Am Soc Nephrol 4: 461-469, 2009. doi: 10.2215/CJN.06011108

Results - Potential Dose-Response Relationship: High Cumulative Dose Associated with Higher Prevalence & Odds Ratio of NSF

Study	Patient Population	GBCA Exposure	Prevalence or Odds Ratio of NSF (95% CI)			
			One exposure	Two exposures	Three exposures	Four exposures
Rydahl (RC)	CKD 5	Omniscan	12% (6-21%) (n=75)	36% (18-59%) (n=22)	25% (1-80%) (n=4)	0% (0-84%) (n=1)
Shabana (RC)	Chronic dialysis	Unspecified Magnevist/ Omniscan/ MultiHance	2.7% (n=330)		4.6% (n=65)	
Othersen (RC)	Chronic dialysis	Omniscan	6.7 (1.54-53.97) (n=191)	44.5 (2.36-2913) (n=70)		
Kallen (CC)	Chronic dialysis	Unspecified Omniscan/ OptiMark	4.4 (1.01-19.24) (n=15)	14.1 (2.06-96.12) (n=8)	21.5 (2.08-221.97) (n=5)	

FDA 2008- report

Although there are some inconsistencies in the in-vitro data, clearly there are gaps in knowledge and additional data may be needed to strengthen the hypothesis that there are differential risks which are related to physicochemical properties and structure of the agents

FDA 2008- report

CHMP NSF risk categories	Contrast agent	Number of NSF reports		Number of administrations (millions)
		Unconfounded	Confounded	
High risk for NSF	OMNISCAN™	438	90	47
	OptiMARK®	7	11	0.8
	Magnevist®	135	276	95
Medium risk for NSF	MultiHance®	0	8	6
	Primovist®	0	0	0.15
	Vasovist®	0	0	0.05
Low risk for NSF	Gadovist®	1*	2	2.6
	ProHance®	1	13	12.3
	Dotarem®	1**	11	22.4

Chart adapted from EMA Assessment report 2010

* Cases with a history of renal impairment

** 9 years after the patient had received the contrast agent

EMA 2009

Diversità di prevalenza con diversi GBC

WARNINGS per GBC ad ALTO RISCHIO:

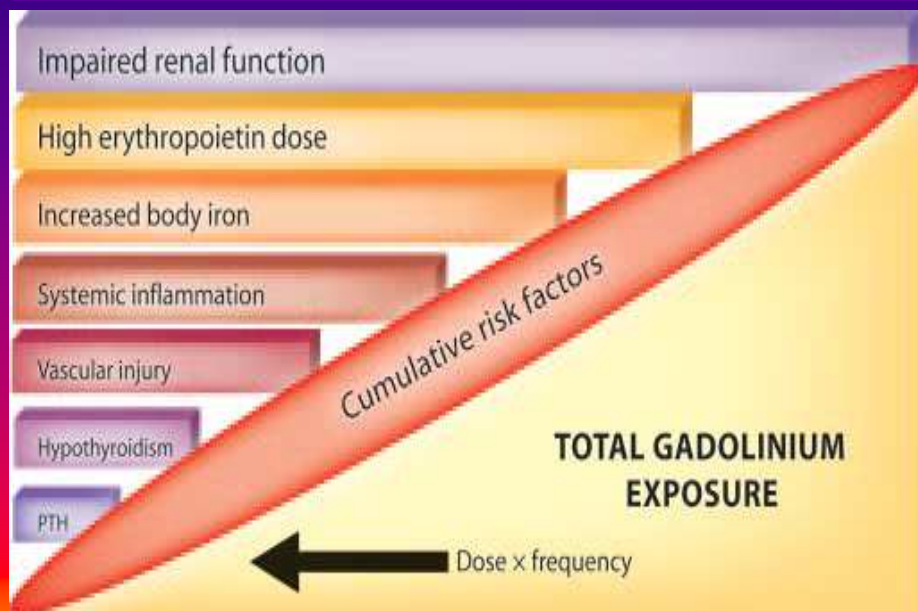
- Non utilizzare nei pazienti con gravi problemi renali (GFR <30 ml/min)
- Dosaggio limitato alla dose minima raccomandata nei pazienti con danno renale moderato e intervallo di 7 giorni
- Esami di laboratorio prima del contrasto

EMEA
& NFS
2009

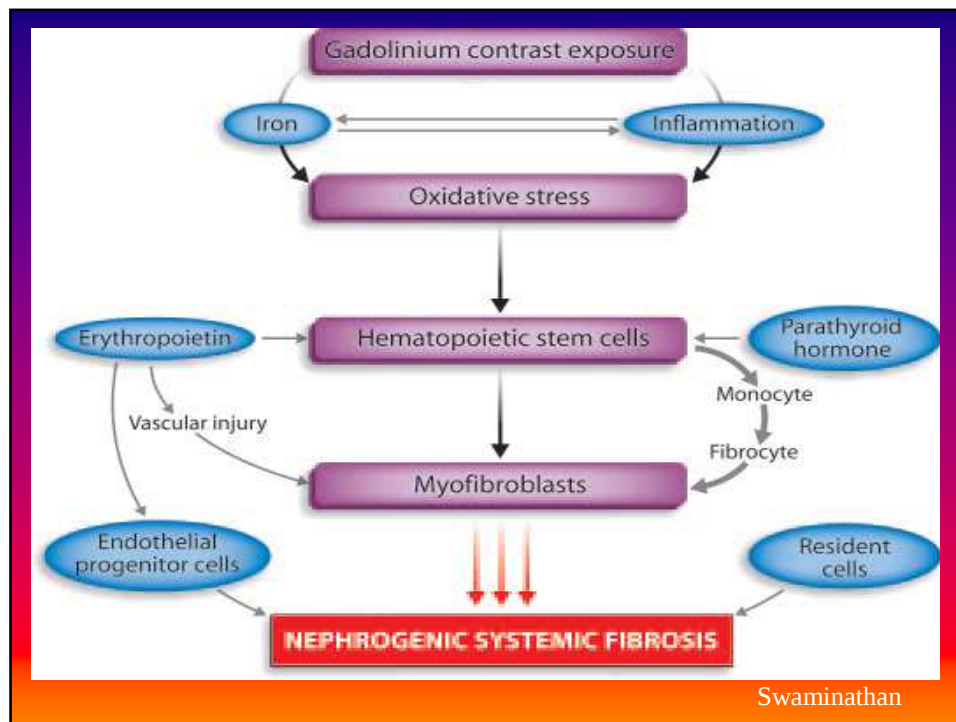
WARNINGS x GBC a BASSO e MEDIO RISCHIO:

- Aggiungere **avvertenze** alle informazioni sulla prescrizione in pazienti con gravi problemi renali e nei pazienti sottoposti a trapianto
- Dosaggio limitato alla dose minima raccomandata nei pazienti con danno renale grave, nei pazienti sottoposti od in attesa di trapianto, con intervallo di almeno 7 giorni
- Esami di laboratorio prima del contrasto

NSF E DANNO RENALE AVANZATO

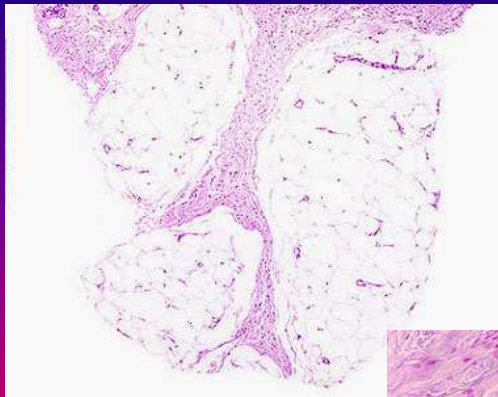


Swaminathan



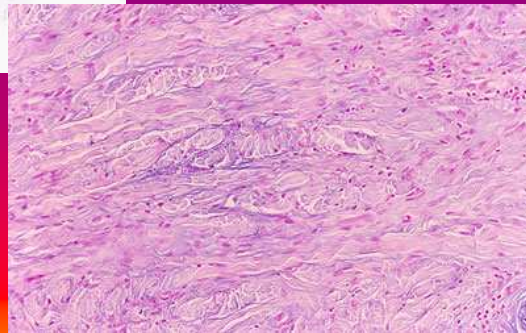
CLINICA

- **Diversa distribuzione** topografica delle lesioni cutanee (raro l'interessamento del volto in NSF)
- **Mancanza di anomalie sierologiche** in NSF, in particolare assenza di anticorpi anti-SCL-70 e di anti-centromero
- **Peculiarità istologiche** della lesioni cutanee: bande di collagene nella fascia superficiale del derma con cellule CD34+ e procollagene+. Frequente riscontro di depositi di gadolinio.

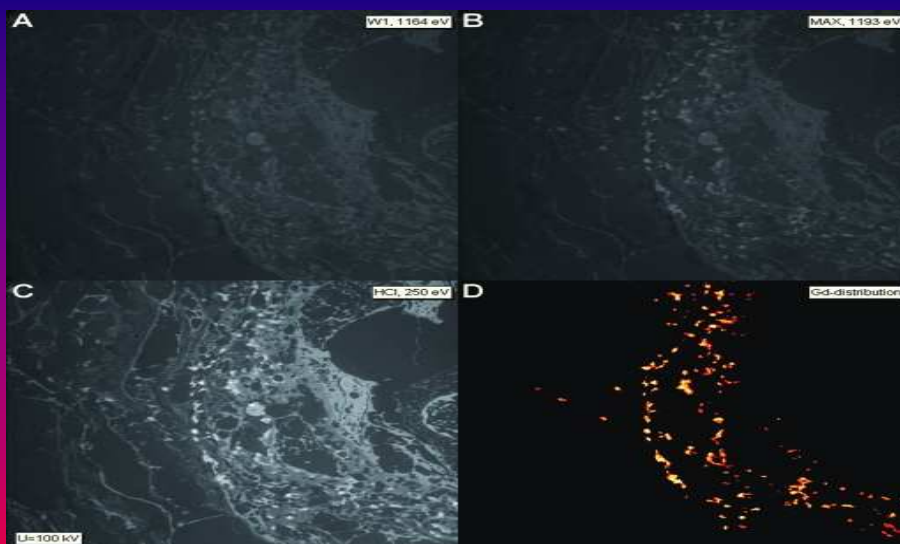


Le cellule fibroblasto-like si estendono alla fascia lungo I setti sottocutanei

La mucina è frequentemente presente



Immagini da: Cowper SE. Nephrogenic Fibrosing Dermopathy [NFD/NSF Website]. 2001-2009. Available at <http://www.icnldr.org>.



Diagnosi: microscopia elettronica o spettroscopia raggi x

Josef A. Schroeder, et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2008 July;3(4):968-975



La cute assume una consistenza **ligna**, la superficie diviene simile alla buccia di un'arancia, con placche o **papule confluenti**

Si può manifestare da giorni a mesi dopo l'esposizione



Ispessimento esteso della cute con associate aree di **iperpigmentazione** scura e, talora, di **papule distinte** e **noduli sottocutanei**

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Sclerodermia
Scleromixedema
Fascite eosinofila
Sindrome eosinofilia-mialgia
Sindrome dell'olio tossico spagnolo
GVHD
Porfiria cutanea tarda
Amiloidosi da beta2 microglobulina
Reumatismo fibroblastico
Meloreostosi

Dermatofibrosarcoma
Lipodermatosclerosi
Scleredema
Mixedema pre-tibiale
Sindrome da carcinoide
Progeria
Fenilchetonuria
Esposizione a bleomicina, silice, silicone
Sindrome di POEMS
Calcifilassi

TERAPIA

TRAPIANTO RENALE

molti pazienti hanno dimostrato notevoli miglioramenti dopo ripristino di una normale funzione renale, tramite trapianto renale o reversibilità di IRA.

Allo stato attuale delle cose il trapianto non deve essere controindicato in pazienti con NSF.

- F...
 - F...
 - P...
 - C...
 - F...
 - A...
- TIOSULFATO, IMATINIB

DAL 2009...

KDIGO 2012:

- NO use of gadodiamide in GFR <30 mL/min and warning for its use in patients who have a GFR between 30 and 60 mL/min .
- Use of a macrocyclic chelate is preferred over linear chelates.
- Use the lowest dosage of the agent possible to achieve the image.
- Avoid repeat exposures with Gd.
- Consider performing IHD after the exposure

FDA 2010:

Controindica uso GBC classe I in GFR <30 mL/min.

Per gli altri GBC: raccomanda che gli operatori sanitari valutino l'uso dei GBCA in pazienti con sospetta disfunzione renale, tengano sotto controllo i segni di NSF in questi pazienti e che somministrino GBC una sola volta durante la sessione di imaging

Table 5

ACR Recommendations for GBCA Use in Contrast-enhanced MR Imaging in Patients with eGFRs Lower than 60 mL/min/m² and/or Receiving Chronic Dialysis Treatment

Patient Group	Recommendations*
eGFR < 30 mL/min/m ² , receiving chronic dialysis treatment	Consider performing iodinated contrast-enhanced CT. Avoid administering group I GBCA if contrast-enhanced MR examination must be performed. Use lowest possible dose of GBCA needed to obtain diagnostic images. Perform contrast-enhanced MR examination as closely before hemodialysis as possible. Consider performing multiple dialysis sessions after GBCA administration. Avoid use of contrast material, if feasible.
eGFR < 30 mL/min/m ² , not receiving chronic dialysis treatment	Use lowest possible GBCA dose needed to obtain diagnostic images if contrast-enhanced MR examination must be performed. Avoid use of group I GBCAs. Avoid readministering GBCA for several days to a week.
eGFR ≥ 30 mL/min/m ² but < 60 mL/min/m ²	Use lowest possible dose of GBCA needed to obtain diagnostic images.
eGFR 45–59 mL/min/m ²	Use recommendations for patients with eGFR < 30 mL/min/m ² not receiving chronic dialysis treatment.
eGFR 30–44 mL/min/m ²	

ACR
2010

Nephrogenic systemic fibrosis and gadolinium-based contrast media: updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines

Henrik S. Thomsen • Sameh K. Morcos • Torsten Almén • Marie-France Bellin • Michele Bertolotto • Georg Bongartz • Olivier Clement • Peter Leander • Gertraud Heinz-Peer • Peter Reimer • Fulvio Stacul • Aart van der Molen • Judith AW Webb

Eur Radiol (2013) 23:307–318
DOI 10.1007/s00330-012-2597-9

1. Contrast agents with highest risk of NSF (Gadodiamide, Gadopentetate dimeglumine and Gadoversetamide):

- Contra-indicated in CKD4 and 5 (GFR less than 30 ml/min/1.73 m²), patients on dialysis and patients with acute renal insufficiency. Level of evidence B, Class of recommendation 1.
- Contra-indicated in neonates and pregnant women. Level of evidence C, Class of recommendation 2B.
- Should be used with caution in patients with CKD 3 (GFR 30–60 ml/min/1.73 m²) with at least 7 days between injections. Level of evidence C, Class of recommendation 2A.
- Should be used with caution in children less than 1 year. Level of evidence C, Class of recommendation 2B.
- Lactating women should not breastfeed for 24 h after contrast medium and should discard the breast milk. Level of evidence C, Class of recommendation 2B.
- Serum creatinine (eGFR) and clinical assessment of the patient are mandatory before contrast medium administration. Level of evidence A, Class of recommendation 1.
- Should never be given in doses greater than 0.1 mmol/kg in any patient. Level of evidence B, Class of recommendation 1.

2. Contrast agents with intermediate risk of NSF (Gadobenate dimeglumine, Gadofosveset trisodium, Gadoxetate disodium) and contrast agents with lowest risk of NSF (Gadobutrol, Gadoterate meglumine and Gadoteridol)

EVIDENZE DI CLASSE 2 B E 3

- Woman after discussion with the doctor. Level of evidence C, Class of recommendation 2B.
- Serum creatinine (eGFR) measurement before administration is not mandatory. Renal function assessment by questionnaire is sufficient. Level of evidence C, Class of recommendation 3.

Nephrogenic systemic fibrosis: the first Italian gadolinium-proven case

S. Bainotti¹, E. Rota², M. Bertrero³, O. Tamburrini⁴, A. Balducci⁵ and M. Formica^{1,6}

Clinical Nephrology, Vol. 70 – No. 6/2008 (514-517)

- Donna di 66 anni, in emodialisi cronica presso il Centro Dialisi di Ceva (ASL CN1) per IRC secondaria a GN.
- Più morbidità: ipertensione arteriosa, miocardiopatia ipocinetica, arteriopatia obliterante (per cui è stata sottoposta a tre RMN, una angiografia degli arti inferiori con PTA, dal 2004 al 2007), BPCO, ipotiroidismo severo, iperparatiroidismo nonostante paratiroidetomia subtotale.
- Pluriterapia: ACE-inibitore, Sartano, omega 3, acetilsalicilato, sevelamer, idrossido di magnesio, EPO, ferro ev, cinacalcet.
- 02/07: angio-RMN con gadopentetato dimeglumine (Gd-DTPA, MAGNEVIST) al dosaggio di 40 ml, per persistenza claudicatio. Dopo la procedura, la paziente ha continuato l'emodialisi con il regolare ritmo di 3 gg/settimana.

- 03/07: comparsa di **progressiva rigidità dolorosa a cosce e glutei**, obiettivamente tangibile, transitorie lesioni eritematose pruriginose al dorso, e alterazioni gastro-enteriche (disfagia e malassorbimento).
- **Valutazione neurologica:** alterazione nell'eccitabilità neuro-muscolare (alterato Ca/P? Cinacalcet?). La sospensione del cinacalcet tuttavia non modifica il quadro, che anzi **nel giro di un mese peggiora rapidamente** fino ad un **quadro sclero-mixedema-like** con aumento ulteriore della rigidità.
- **ECOGRAFIA DEI TESSUTI MOLLI:** ispessimento e indurimento (consistenza lignea) del tessuto adiposo.
- **AGLI ESAMI DI LABORATORIO:** lieve riduzione di C3 (0.8 mg/dl), no alterazioni immunologiche, PTH 636 pg/ml, calcemia 10 mg/dl, fosforemia 8.3 mg/dl, TSH 150 uUI/ml, ridotta capacità ferro-legante e ferritina. PCR normale.

- Il caso è stato discusso in seguito con **Reumatologi, Ortopedici, Endocrinologi, Fisiatri, Dermatologi**: esclusi mixedema e sclerodermia.
- 09/07: biopsia profonda della cute di un'area colpita: presenza di numerosi fibroblasti con estensione al sottocute, aumento di mucina nel derma, bande di collagene irregolare. Tessuto muscolare normale. All'IF: modesti depositi di IgG e C3 nella parete dei vasi del sottocute.

L'esame del tessuto alla spettrofotometria di massa rivelò DEPOSITI DI GADOLINIO.

- Nel frattempo peggioramento di rigidità e contrattura articolare a livello degli arti inferiori, con conseguente grave disabilità, dolore intenso, con iniziale risposta a steroide a dosaggio incrementale, poi buprenorfina.
- La paziente viene avviata a cicli di fisioterapia senza beneficio; dopo 7 mesi necessità di sedia a rotelle.

- Non sospese terapie con: ferro e EPO per ematocrito persistentemente basso.
- La **fotoferesi extracorporea: non effettuata** per grave comorbidità, in particolare a livello cardio-vascolare
- La paziente è deceduta nel 2009.



**NSF E' UNA PATOLOGIA GRAVE
A LIVELLO NEFROLOGICO AL MOMENTO
SI E' ANCORA MOLTO TIMOROSI
NELL'USO DI GBC IN GFR<30 ML/MIN..
DA PREFERIRE MDC CON ADEGUATA
PREPARAZIONE?**

Indications for the Use of Iodinated versus Gadolinium-based Contrast Material

Contrast Material	Estimated GFR (mL/min)				
	≥60	45-59	30-44	15-29	<15 or Dialysis
Iodinated	Safe	Small risk	Avoid	Preferred*	Okay if undergoing dialysis
Gadolinium based	Safe	Minimal risk	Preferred	Avoid	Contraindicated

* Patients should be hydrated intravenously and probat material administration.

Radiology

Journal of the American College of Radiology
Volume 7, Number 1, January 2010
DOI: 10.1148/radiol.2009.249-153
© RSNA, 2010

Controversies

Which Study When? Iodinated Contrast-enhanced CT Versus Gadolinium-enhanced MR Imaging¹

Robert A. Halvorsen, MD

¹ From the Department of Radiology, Mayo Hospital, Mayo Medical Center, Mayo Clinic, 200 First St. SW, Rochester, MN 55905. Received March 31, 2009; final version accepted July 7. Address correspondence to the author (e-mail: robert.halvorsen@mayo.edu).

Gadolinium and nephrogenic systemic fibrosis: have the alarm bells been silenced?

Gadolinio e fibrosi sistemica nefrogenica: allarme rientrato?

O. Tamburrini • A. Balducci

nio. Dalla primavera del 2007 si è assistito ad una progressiva riduzione degli esami RM con MdC. Parimenti si assisteva ad un marcato incremento di esami preceduti dalla determinazione della creatininemia: questa politica trova-

le misure preventive ormai universalmente applicate grazie anche alle periodiche segnalazioni e raccomandazioni delle autorità regolatorie, ma non del tutto cessato. Quindi, non

"Does low risk equal no risk?"

LA DISCUSSIONE E' APERTA...



GRAZIE PER L'ATTENZIONE