



68° CONGRESSO NAZIONALE SIGG

Ritorno al futuro

FIRENZE, 13-16 DICEMBRE 2023
PALAZZO DEI CONGRESSI



Strategie di prevenzione del danno renale da mezzo di contrasto

Dr. Lino Cirami
Nefrologia Dialisi e Trapianto



**Azienda
Ospedaliera
Universitaria
Careggi**



Il sottoscritto

ai sensi dell'art. 76, comma 4 dell'Accordo Stato-Regioni del 2 febbraio 2017 e del paragrafo 4.5. del Manuale nazionale di accreditamento per l'erogazione di eventi ECM

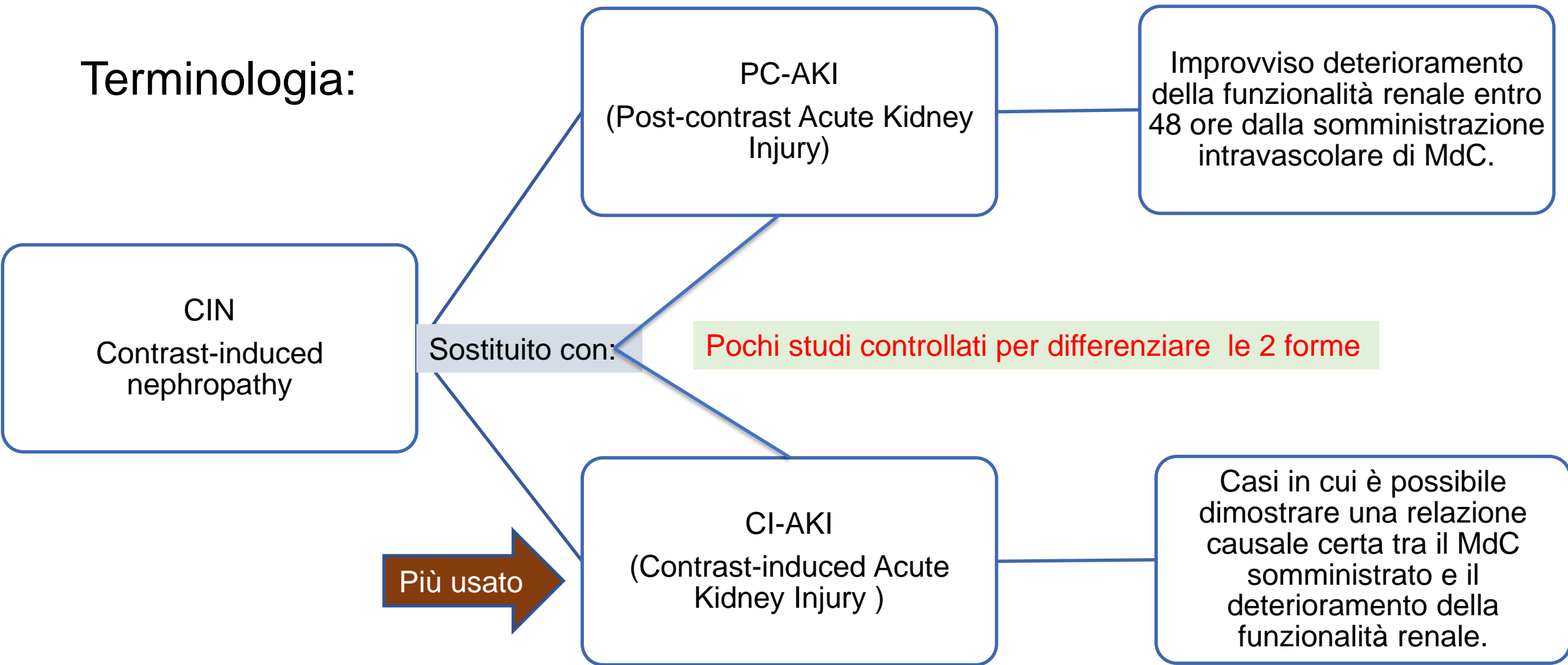
dichiara che

negli ultimi due anni ha avuto i seguenti rapporti con soggetti portatori di interessi commerciali in ambito sanitario

Consulente:
Astra Zeneca/Alexion
Sanofi7Genzyme
Takeda/Shire
Amicus



Terminologia:





Definizioni

CI-AKI
(Contrast-induced Acute
Kidney Injury)

Aumento della creatinemia in valore assoluto ≥ 0.3 mg/dl (44 $\mu\text{mol/L}$ entro 48 ore)

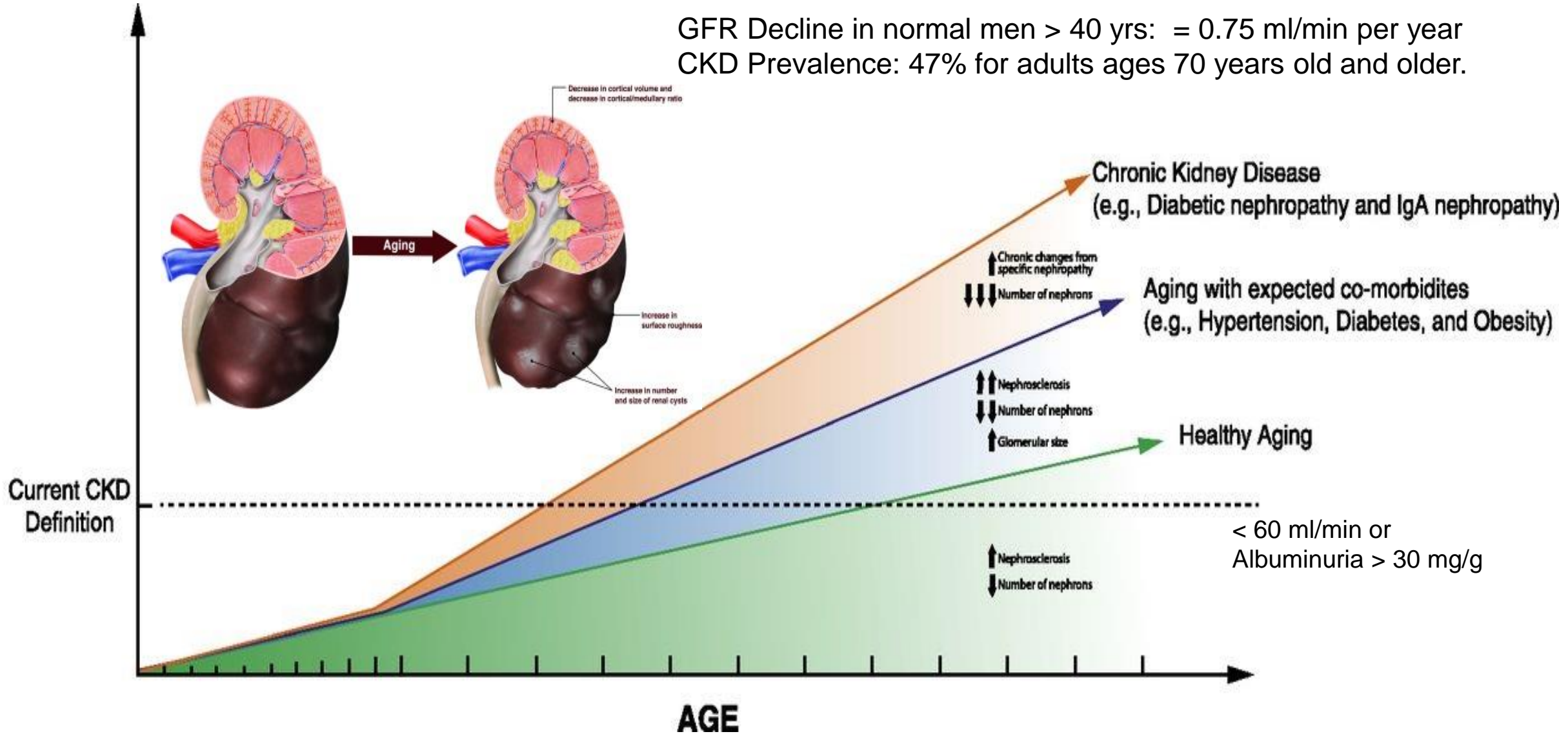
Aumento della creatinemia in valore relativo, di $\geq 1.5-1.9$ volte rispetto al valore basale, entro 7 giorni

Diuresi < 0.5 ml/Kg di peso per almeno 6 ore dopo l'esposizione al MdC



Structural and Functional Changes

GFR Decline in normal men > 40 yrs: = 0.75 ml/min per year
CKD Prevalence: 47% for adults ages 70 years old and older.





eGFR:

Adulti tra 18 e 70 - formula CKD-EPI .

eGFR (ml/min/1.73 m²) =

Donna sCr ≤ 62 μmo l/l: $144 \times (sCr / 62)^{-0.329} \times 0.993^{Età}$

Donna sCr > 62 μmo l/l: $144 \times (sCr / 62)^{-1.209} \times 0.993^{Età}$

Uomo sCr ≤ 80 μmo l/l: $141 \times (sCr / 80)^{-0.411} \times 0.993^{Età}$

Uomo sCr > 80 μmo l/l: $141 \times (sCr / 80)^{-1.209} \times 0.993^{Età}$

(sCr in μmol/l; età in anni)

Tutte le equazioni x 1.159 se razza afro-americana

Adulti > 70 anni formula BIS 1 o 2

BIS 1 = eGFR = $3736 \times Scr^{-0.87} \times Age^{-0.95} \times 0.82$ (if female)

BIS 2 = eGFR = $767 \times cystatin\ C^{-0.61} \times creatinine^{-0.40} \times age^{-0.57} \times 0.87$ (if female)

Incidence of CIN

IV CM: wide range of frequencies: from 2% to 25–35%

PRATO-ACS* trial:

10.9% (SCr ≥ 0.5 mg/dl or 25% over the baseline value within 72 h),

7.5% (SCr ≥ 0.3 mg/dl within 72 h),

4.1% (SCr ≥ 0.5 mg/dl within 72 h), and 8.5% eGFR $\leq 25\%$ within 72 h

Severity was associated with the number and severity of risk factors

JACC Cardiovasc Interv. 7 (12) (2014) 1421–1429

Strongly associated:

Severity of baseline CKD and STEMI presentation.

GFR ≥ 60 ml/min/1.73 m₂: 5.2%, dialysis required 0.07%.

GFR ≤ 30 ml/min/1.73 m₂: 26.6%, dialysis required 4.3%

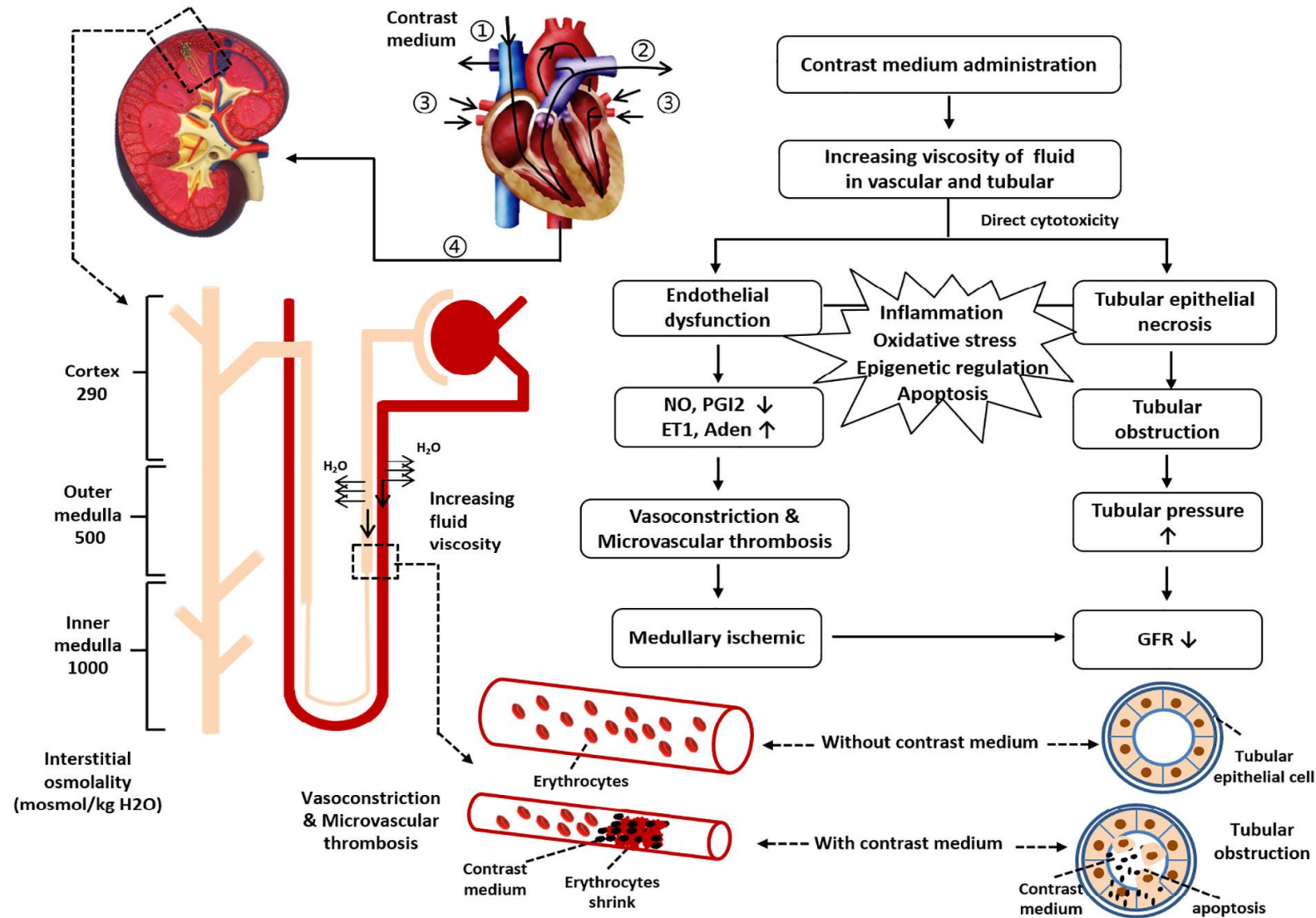
Severe CKD with STEMI: 36.9%) and dialysis required 7.2%

JACC Cardiovasc Interv. 7 (1) (2014) 1–9,

(* Protective effect of rosuvastatin and antiplatelet therapy on contrast induced acute kidney injury and myocardial damage in acute coronary syndrome)



Pathogenesis of CIN





Prevention of CIN

Identify high-risk patients

Procedure-associated
factors

IV crystalloid hydration and
/or Drugs



Risk factors for CIN.

Patient-associated factors

- Pre-existing renal function insufficiency
 - Diabetic nephropathy
 - Advanced age (> 70 years old)
 - Periprocedural hypoperfusion (dehydration, hypotension, bleeding, etc.)
 - Congestive heart failure
 - hypertension
 - Anemia
 - Metabolic syndrome
 - Hyperuricemia
 - Nephrotoxic drug (NSAIDs, antiviral drugs, aminoglycosides, amphotericin B, furosemide, etc.)
-



REAZIONI AVVERSE RENALI AI MEZZI DI CONTRASTO A BASE DI IODIO

FATTORI DI RISCHIO PER DANNO RENALE ACUTO DOPO MEZZO DI CONTRASTO

Dipendenti dal paziente

eGFR < 45 ml/min/1.73 mq prima della somministrazione intra-arteriosa del mdc con esposizione renale al primo passaggio o in pazienti in terapia intensiva

- **eGFR < 30ml/min/1.73mq** prima della somministrazione e.v. del mdc della somministrazione intra-arteriosa con esposizione renale al secondo passaggio

AKI nota o sospetta



Procedure-associated factors

- Excessive use of Iodine agent
 - High osmolality or viscosity of Iodine agent
 - Repeated exposure of contrast agent within 72h
 - Imaging techniques (angiography exerted an increased risk of CIN compared with CT)
 - Embolization during femoral catheterization
-



REAZIONI AVVERSE RENALI AI MEZZI DI CONTRASTO A BASE DI IODIO

FATTORI DI RISCHIO PER DANNO RENALE ACUTO DOPO MEZZO DI CONTRASTO

Dipendenti dal mezzo di contrasto

Somministrazione intra-arteriosa del mezzo di contrasto con esposizione renale al primo passaggio

Dosaggi elevati di mezzo di contrasto somministrati per via intra-arteriosa con esposizione renale al primo passaggio

Mezzi di contrasto ad alta osmolarità

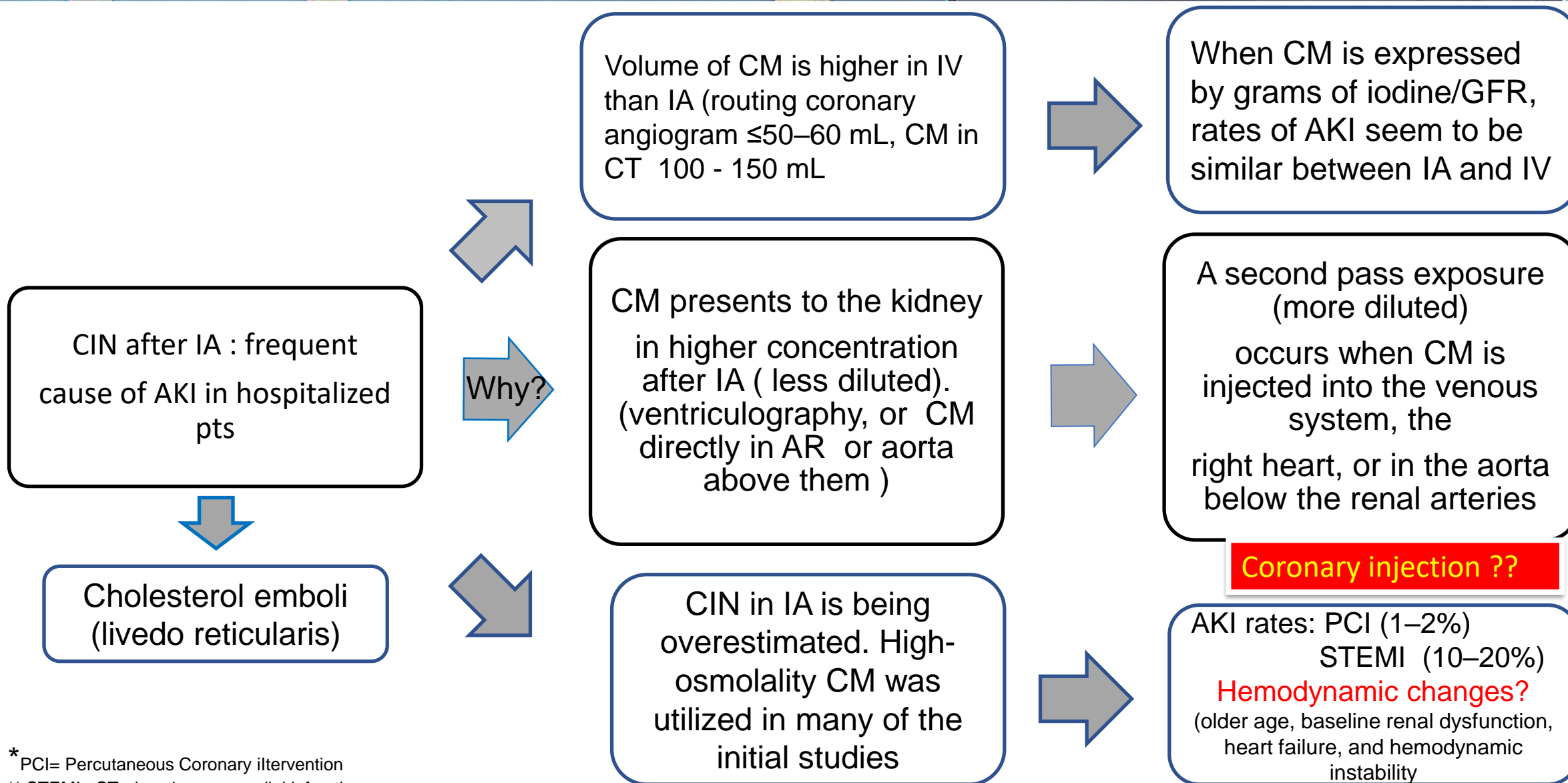
Multipli esami con mezzo di contrasto in 48-72 ore

OSMOLARITA' ↔ VISCOSITA'

CLASSIFICAZIONE MDC IODATI

HOCM	Ridotta viscosità Alta osmolarità	Monomeri ionici
LOCM	Ridotta viscosità Bassa osmolarità	Monomeri non ionici Dimeri ionici
IOCM	Elevata viscosità Iso-osmolarità	Dimeri non ionici

Classificazione	Nome commerciale
<i>Monomeri ionici</i> Diatrizoate Iothalamate Iodamide Metrizoate	Gastrografin [®] , Selectografina [®] Angioconray [®] , Conray [®] Uromiro [®]
<i>Monomeri non ionici</i> Iohexol Iopamidol Iobitridol Iopentol Ioversol Iomeprol Iopromide Ioxilan	Omnipaque [®] Iopamiro [®] Xenetix [®] Imagopaque [®] Optiray [®] Iomeron [®] Ultravist [®] Oxilan [®]
<i>Dimeri ionici</i> Ioxaglate	Hexabrix [®]
<i>Dimeri non ionici</i> Iodixanol Iotrolan	Visipaque [®] Isovist [®]



* PCI= Percutaneous Coronary Intervention

** STEMI= ST-elevation myocardial infarction



Hydration with an intravenous crystalloid solution (sodium bicarbonate* or normal saline)



No robust evidence of a specific IV fluid regimen over another.



Avoidance (and correction) of hypovolemia is critical

*Alkalinization of urine to reduce contrast-induced generation of oxygen free radicals that cause oxidative damage to tubular cells.



N-acetylcysteine

Low cost, good safety profile, and potential to scavenge free radicals

Randomized controlled trials: small treatment effects whereas others did not.
A meta-analysis by Xu :
AKI in the NAC group was 7.7% compared to 14.8% in patients without NAC
(RR:0.51, 95% CI: 0.29–0.89, $p < 0.02$)
ONLY in CT SCAN

NAC plus normal saline
No differences between groups
(7.6 vs. 7.0%)



HMG-CoA reductase inhibitor trials (Statine)

(Prevention of Radiocontrast Medium-Induced Nephropathy Using Short-Term High-Dose Simvastatin in Patients with Renal Insufficiency Undergoing Coronary Angiography)

PROMISS trial:

No protective effect
of simvastatin over placebo

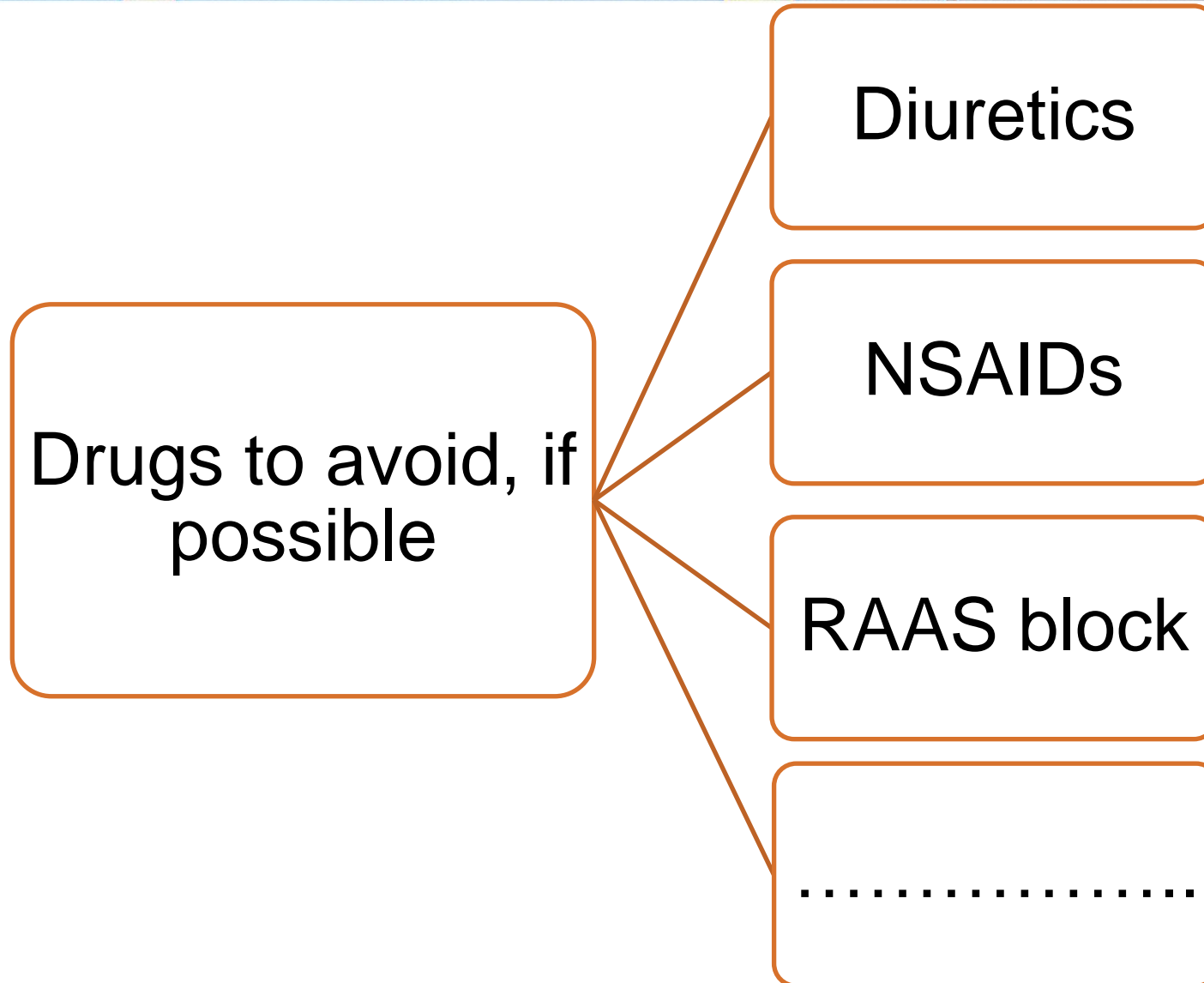
(Protective Effect of Rosuvastatin and Antiplatelet Therapy on Contrast-Induced Acute Kidney Injury and Myocardial Damage in Patients with Acute Coronary Syndrome)

PRATO-ACS trial

High-dose rosuvastatin (40 mg loading dose followed by a maintenance dose of 20 mg per day) significantly reduced the risk of CI-AKI in statin-naïve patients presenting with non-ST-elevation acute coronary syndrome

(3.6% - 8.7%)

Others did not show any protective effects





PAZIENTI DIABETICI IN TERAPIA CON METFORMINA

Mezzi di Contrasto a base di Iodio

1. Pazienti con eGFR > 30 ml/min/1.73m² e senza segni di danno renale acuto, in cui MC IV o IA con esposizione renale al secondo passaggio: **possono continuare ad assumere metformina normalmente.**

2. Pazienti:

(a) con eGFR < 30 ml/min/1.73m² in cui MC IV o IA con esposizione renale al secondo passaggio

(b) MC IA con esposizione renale al primo passaggio

(c) con danno renale acuto:

Devono interrompere l'assunzione di metformina dal momento dell'esame contrastografico e riprenderla 48 ore dopo avendo valutato il eGFR e se la funzionalità renale non si sia deteriorata.

Mezzi di Contrasto a base di Gadolinio

Non sono necessarie precauzioni particolari se mezzi di contrasto a base di gadolinio sono somministrati a pazienti diabetici in terapia con metformina perché il rischio di danno renale acuto dopo mezzo di contrasto è molto basso.



Pazienti con Mieloma Multiplo

- Funzionalità renale normale: non sono a rischio di danno renale acuto dopo MC se sono ben idratati e se sono usati mezzi di contrasto a base di iodio a bassa osmolarità o isoosmolari.
- Funzionalità renale ridotta: > rischio di danno renale acuto dopo MC
- Se ipercalcemia: aumenta il rischio di danno renale. La correzione dell'ipercalcemia prima dell'iniezione del mezzo di contrasto va discussa con l'ematologo.
- La valutazione della proteinuria di Bence Jones prima dell'iniezione del mezzo di contrasto non è necessaria



PAZIENTI IN DIALISI

EMODIALISI

MC Iodati

- Non è necessario coordinare il momento dell'iniezione del MC e dell'emodialisi.
- Non è necessario sottoporre il pts ad una ulteriore seduta di emodialisi per rimuovere il MC.

MC a base di gadolinio

- Si raccomanda il coordinamento tra il momento della iniezione del MC e quello della seduta di HD
- Si raccomanda una ulteriore HD per rimuovere il MC quanto più rapidamente possibile

Dialisi peritoneale continua ambulatoriale

MC iodati

- Non è necessaria una seduta di emodialisi per rimuovere il mezzo di contrasto.

MC a base di gadolinio

- La necessità di una seduta di dialisi va discussa con il medico curante.

DIALISI E MC

- Tutti i mezzi di contrasto, a base di iodio e a base di gadolinio, possono essere eliminati dal circolo sanguigno attraverso l'emodialisi o la dialisi peritoneale.
- Non vi sono evidenze che l'emodialisi abbia un'azione protettiva nei confronti del danno renale dopo MC o della NSF nei pazienti con insufficienza renale
- In tutti i pazienti va evitato il sovraccarico osmotico e di liquidi.



ESAME IN ELEZIONE

VALUTAZIONE DELLA FUNZIONALITÀ RENALE

- Calcolare il eGFR prima di iniettare MC a base di iodio
 - (a) in tutti i pazienti
 - o (b) nei pazienti che presentano una storia clinica di:
 - Nefropatia (eGFR < 60 ml/min/1.73 m²)
 - Interventi chirurgici a carico dei reni
 - Proteinuria
 - Ipertensione
 - Gotta
 - Diabete mellito
- Validità del valore del eGFR
 - Calcolare il eGFR entro i 7 giorni prima della somministrazione del MC nei pazienti con patologie acute, con deterioramento acuto di patologie croniche o che sono ospedalizzati
 - Calcolare il eGFR entro i 3 mesi prima della somministrazione del MC in tutti gli altri pazienti

ESAME IN EMERGENZA

Se possibile, identificare i pazienti a rischio

- Se possibile rimandare l'esame senza arrecare danno al paziente, calcolare il eGFR.
- Se non possibile, seguire il protocollo:
 - eGFR < 45 ml/min/1.73 m² per pts esaminati IA con esposizione renale al primo passaggio
 - eGFR < 30ml/min/1.73 m² per quelli esaminati IV o IA con esposizione renale al secondo passaggio

Pazienti a rischio

- Considerare un'indagine diagnostica alternativa, che non necessiti dell'utilizzo di mezzi di contrasto a base di iodio.
- I protocolli di espansione di volume con soluzione salina e con bicarbonato hanno efficacia simile.
- Nei pazienti in cui MC IV o IA con esposizione del rene al secondo passaggio:
 - espansione di volume
 - Bicarbonato di sodio 1.4% (o 154 mmol/l in destrosio al 5%) per via venosa: 3 ml/kg/h per un'ora prima del mezzo di contrasto
 - Soluzione salina 0.9% per via venosa: 1 ml/kg/h per 3-4 ore prima della somministrazione del mezzo di contrasto e per 4-6 ore dopo.
- Nei pazienti in cui MC IA con esposizione del rene al primo passaggio
 - espansione di volume
 - Bicarbonato di sodio 1.4% (o 154 mmol/l in destrosio al 5%) per via venosa: 3 ml/kg/h per un'ora prima e 1 ml/kg/h per 4-6 ore dopo la somministrazione del mezzo di contrasto
 - Soluzione salina 0.9% per via venosa: 1 ml/kg/h per 3-4 ore prima della somministrazione del mezzo di contrasto e per 4-6 ore dopo.
- Personalizzare espansione di volume in pts con scompenso cardiaco congestizio severo (classe NYHA 3-4) o in pazienti con insufficienza renale grave (eGFR < 15 ml/min/1.73 m²)
- L'idratazione orale non è raccomandata come unica misura di idratazione preventiva.

Pazienti a rischio

- Considerare un'indagine diagnostica alternativa, che non necessita dell'utilizzo di MC a base di iodio.
- Iniziare l'espansione di volume al più presto, prima della somministrazione MC (come esame in elezione).



Al momento dell'Esame

In tutti i pazienti

- Scegliere mezzi di contrasto a bassa osmolarità o isoosmolari.
- Utilizzare il dosaggio minimo di mezzo di contrasto necessario per ottenere un risultato diagnostico.
- Nelle somministrazioni intra-arteriose del mezzo di contrasto con esposizione renale al primo passaggio, mantenere il rapporto doseMC (in grammi di I) / eGFR assoluto (in ml/min) < 1.1 o il rapporto volume MC (in ml) / eGFR (in ml/ min/1.73 m²) < 3.0 quando si usa un MC alla concentrazione di 350 mgI/ml.



Dopo l'Esame

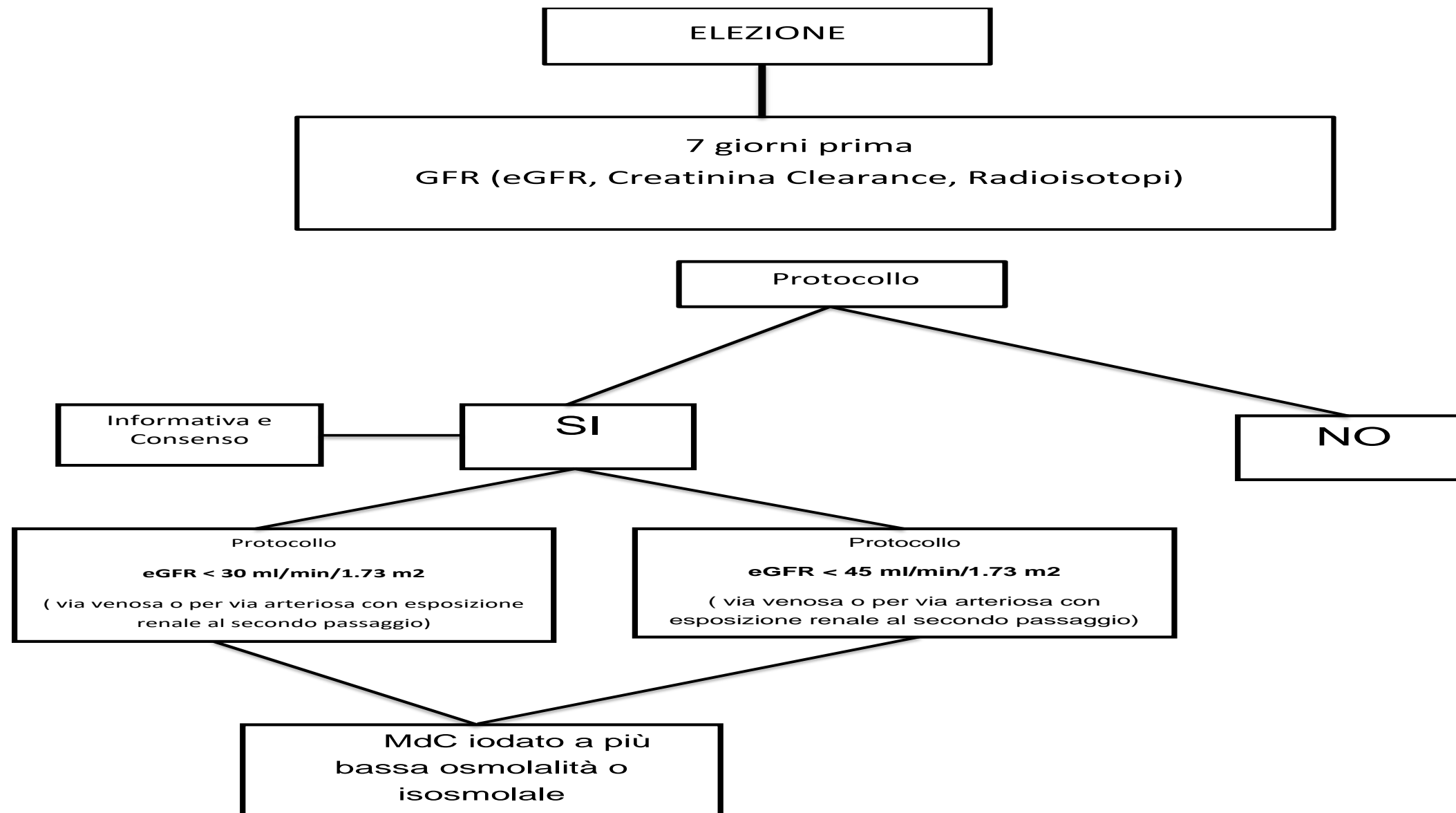
Pazienti a rischio

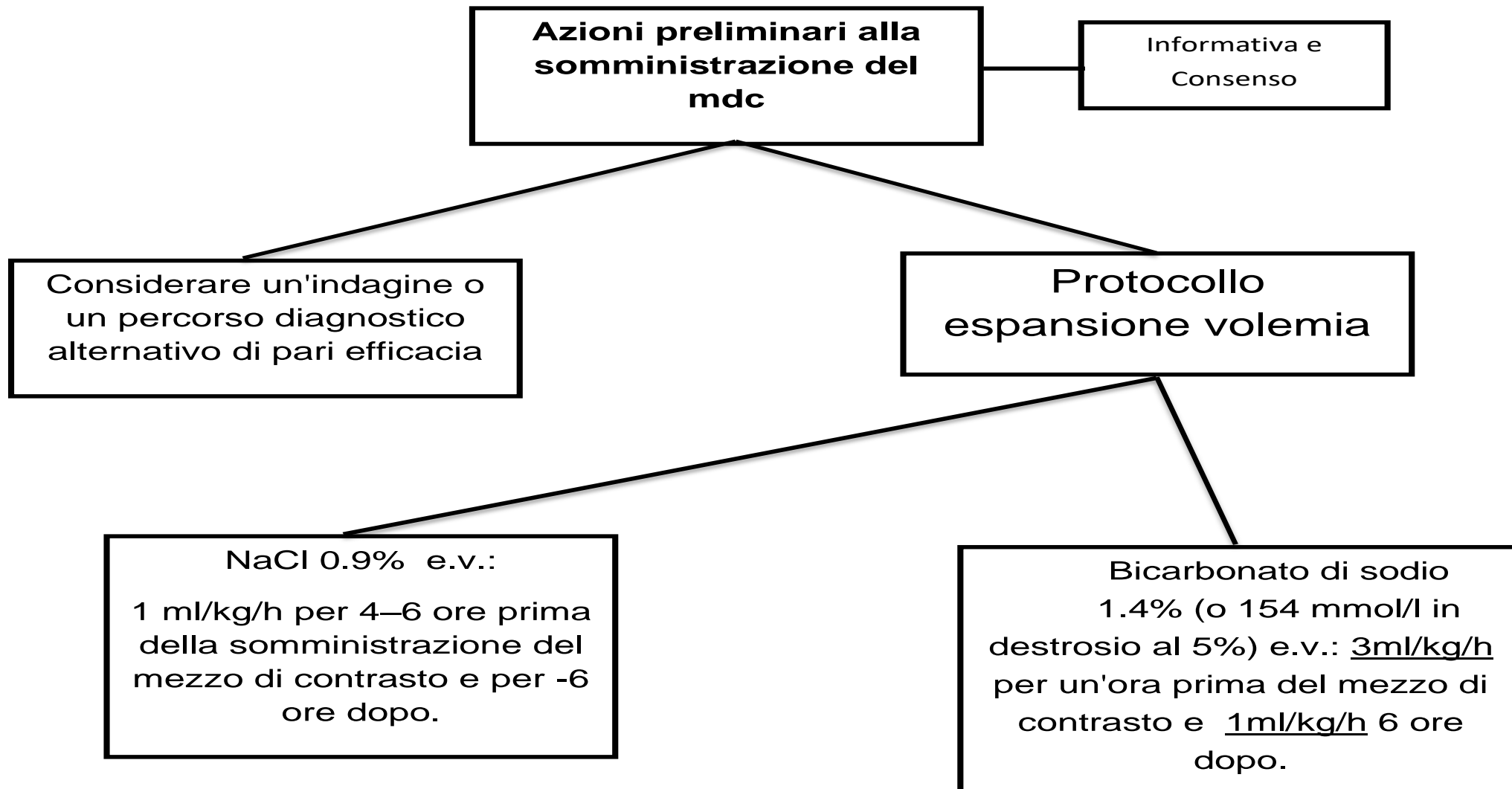
- Continuare l'espansione di volume se necessario (v. protocolli sopra riportati).
- Valutare il eGFR 48 h dopo l'esame contrastografico
- Se a 48 h vi è una diagnosi di PC-AKI, controllare il paziente clinicamente per almeno 30 giorni valutando il eGFR a intervalli regolari.

Nessuna profilassi farmacologica (con l'utilizzo di statine, vasodilatatori renali, antagonisti recettoriali di mediatori vasoattivi endogeni, farmaci citoprotettivi) si è rivelata utile nell'offrire una protezione valida nei confronti della PC-AKI.



Protocollo
Bicarbonato di sodio 1.4% (o 154 mmol/l in destrosio al 5%) e.v.: **3 ml/kg/h** per un'ora prima del mezzo di contrasto







**AZIONI DURANTE LA
SOMMINISTRAZIONE
DEL MDC**

Scegliere mezzi di
contrasto a bassa
osmolalità o
isoosmolali

Utilizzare il dosaggio
minimo di mezzo di
contrasto necessario
per ottenere un
risultato diagnostico
***Nelle
somministrazioni
intra-arteriose del
mdc con
esposizione renale
al primo passaggio***

Mantenere
**rapporto dose mdc
(in grammi/l) / eGFR
(in ml/min) < 1.1**

oppure
**rapporto volume
mdc (in ml) / eGFR
(in ml/min/1.73 m²)
< 3.0**
(mdc alla
concentrazione di
350 mg/ml).



**Azioni successive alla
somministrazione del mdc**

Continuare l'espansione di volume
(vedi protocolli)

Valutare eGFR 48 h dopo l'esame
contrastografico

Se PC-AKI → Nefrologo





INTERVALLO DI TEMPO DEVE TRASCORRERE TRA DUE ESAMI IN ELEZIONE CON INIEZIONE MC

A BASE DI IODIO:

1. **eGFR > 30 ml/min/1.73 m²: 75% MC è eliminato entro 4 ore.**

Intervallo di 4 ore tra le due iniezioni di MC

2. **eGFR < 30 ml/min/1.73 m²:**

Intervallo di 48 ore tra le due iniezioni di MC

3. **Pazienti in dialisi.**

Intervallo di almeno 48 ore

DI GADOLINIO

1. **eGFR > 30 ml/min/1.73 m² Il 75% del MC è eliminato entro 4 ore**

Intervallo di 4 ore

2. **eGFR < 30 ml/min/1.73 m² o in dialisi.**

Intervallo di 7 giorni