

ADVANCES IN CARDIAC ARRHYTHMIAS and GREAT INNOVATIONS
IN CARDIOLOGY


Torino
27-28 settembre 2013



NEFROPROTEZIONE TRADIZIONALE –
STUDIO AKIGUARD:
risultati preliminari

CPSI S.Benedetto
CPSE A.Ferraro
Prof. F.Gaita

CPSI L.Puerari
Dott. A.Andreis
CPSE G.Bocchino
Dott. T.Usmiani
Dott. S.Marra




*Esami e procedure interventistiche
richiedono spesso l'utilizzo del
MEZZO di CONTRASTO,
il quale può determinare un
deterioramento della funzionalità
renale e in alcuni casi anche un
danno renale persistente.*

CONTRAST MEDIUM-INDUCED NEPHROPATHY

(CIN)

*ALTERAZIONE ACUTA DELLA FUNZIONALITA' RENALE, TALE DA
DETERMINARE UN INCREMENTO DELLA GREATININA SIERICA > 25%
RISPETTO AI VALORI BASALI (pre-esame),
O UN AUMENTO ASSOLUTO DI ESSA > 0,5mg/dl, ENTRO 48/72h
DALL'ESPOSIZIONE DEL PAZIENTE AL MEZZO DI CONTRASTO, IN ASSENZA
DI ALTRE POSSIBILI CAUSE DI INSUFFICIENZA RENALE ACUTA.*

(Morcos 1999)

A light blue stethoscope is positioned on the left side of the slide. In the background, there is a faint, large graphic of a human heart with a stethoscope resting on it. The text is overlaid on this background.

La CIN è la 3° causa di insufficienza renale acquisita in ospedale (Gupta 2004)

*Le procedure associate con maggiore frequenza allo sviluppo di
CIN sono la CORONAROGRAFIA e la TC con MdC iodato.*

*Alcuni pazienti progrediscono verso l'insufficienza renale acuta
con necessità di dialisi*

*Impatto significativo sulla durata dell'ospedalizzazione,
costi e mortalità a breve e lungo termine.*

Misure preventive

A large, faint background graphic of a stethoscope and a heart. The stethoscope is light blue and green, and the heart is pinkish-red. The stethoscope's tubing forms a large loop on the left side of the slide, and the heart is positioned on the right side.

1. RICONOSCIMENTO DEI FATTORI di RISCHIO

2. STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO INDIVIDUALE:

Calcolo della Creatininemia basale e dell'eGFR

3. SOSPENSIONE DI FARMACI NEFROTOSSICI:

Diuretici dell'ANSA, FANS, aminoglicosidi 48h prima della procedura;

Chemioterapia sospesa almeno 7gg prima (quando possibile);

Evitare inserimento o modifiche del dosaggio di ACE-inibitori o sartani;

Sospendere la metformina al momento dell'esame e riprenderla dopo 48h solo se la funzionalità renale è stabile;

**4. NON RIPETERE IL MEZZO di CONTRASTO NELLE 72h SUCCESSIVE
SOMMINISTRARE LA MINIMA QUANTITA' NECESSARIA**

FATTORI di RISCHIO per IRA nei pazienti sottoposti a MdC

NON MODIFICABILI

Età avanzata >75aa
Patologia renale/monorene
Sepsi o ipotensione acuta
Disidratazione
Precedente chemioterapia
Trapianto d'organo
Diabete mellito
Patologie cardiovascolari
(ipertensione, scomp.cardiaco, arteriopatia
periferica e/o coronarica)
Traumi maggiori recenti

MODIFICABILI

**Tipo e quantità di mezzo di
contrasto utilizzato**

**Utilizzo ripetuto del MdC entro
72h**

**Esposizione a farmaci nefrotossici
(Es. FANS)**

Toprak O, J Urol 2007

***La concomitanza di due o più di questi fattori
aumenta esponenzialmente il rischio di CIN.***

STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO INDIVIDUALE

eGFR * ml/min	FUNZIONALITA' RENALE	RISCHIO DI I.R.A
> 60	NORMALE	BASSO
30-60	MODERATA RIDUZIONE	MEDIO
< 30	GRAVE RIDUZIONE	ALTO

*FORMULA COCKCROFT-GAULT/MDRD/CKD-EPI



CREATININA

picco dopo 2 o 3 giorni e rientrano dopo 14 giorni.

VS

eGFR

Stimato dal valore della creatinina e da altre variabili (peso, età, sesso, razza, urea, albumina)

Se: Crea non disponibile ->

più fattori di rischio indicano probabile riduzione del filtrato e rischio di danno renale da MdC.

La sola strategia profilattica di CIN che ha dato risultati positivi, tanto da essere fortemente raccomandata dalle Linee Guida è

IDRATAZIONE

MANTENIMENTO DI UN SUFFICIENTE VOLUME INTRAVASCOLARE, PER AUMENTARE LA PERFUSIONE RENALE, ASSICURANDO UNA DIURESIS ADEGUATA PRIMA, DURANTE E DOPO LA SOMMINISTRAZIONE DI MdC.

(KDIGO, kidney International Supplements 2012)

**SOLUZIONE
FISIOLOGICA
0,9%**

**SODIO
BICARBONATO
1,4%**

SCHEMI DI IDRATAZIONE

**SOLUZIONE
FISIOLOGICA
0,9%**

(1ml/kg/h)

6-12h prima della procedura
6-24h dopo la procedura

**SODIO
BICARBONATO
1,4%**

(3ml/kg/h)

1h prima della procedura

(1ml/kg/h)

6h dopo la procedura

H₂O

250-500ml

il giorno prima

il mattino della procedura

24h seguenti l'esame

PROTOCOLLO OPERATIVO PER LA PREVENZIONE DEL DANNO RENALE DA MEZZO DI CONTRASTO

Fattori di rischio per alterazione della funzione renale acuta o cronica e/o sviluppo di CIN da MdC iodato

- Diabete
- Patologia renale o monorene
- Sepsis o ipotensione acuta
- Disidratazione o contrazione del volume
- Età >75 aa
- Precedente chemioterapia
- Trapianto d'organo
- Patologie cardiovascolari (ipertensione, scompenso cardiaco, arteriopatia periferica e/o coronarica)
- Esposizione a farmaci nefrotossici (es.: FANS, anfotericina B, aminoglicosidi, vancomicina, immunosoppressori, chemioterapici)
- AIDS
- Traumi maggiori recenti

- Il valore della Creatinina (e GFR) dovrebbe essere ottenuto nei 3 mesi precedenti l'esecuzione di un esame radiologico con MdC in un paziente ambulatoriale stabile e nei 7 giorni precedenti nei pazienti ricoverati. Nei pazienti in cui è possibile una recente modificazione della funzione renale (emodinamicamente instabili, recente chemioterapia, uso recente di farmaci nefrotossici, ecc) il dosaggio deve essere il più recente possibile
- Nei pazienti in cui non è possibile ottenere un valore di Creatinina (e GFR) in tempo utile, ad esempio nei pazienti in PS, la presenza di più FoR può indicare i pazienti a rischio di riduzione del filtrato e quindi di danno renale da mezzo di contrasto
- La stima del GFR con le formule MDRD e Cockcroft-Gault correla meglio con la funzione renale rispetto al valore della creatinina
- I pazienti con un GFR >60 ml/min sono a rischio molto basso di CIN e non richiedono nessuna profilassi o follow-up
- Nei pazienti con un GFR >60 ml/min o con creatinina normale che sono sottoposti ad una procedura con MdC intraarterioso si può considerare l'idratazione ev
- Poiché il 50% dei pazienti con Creatinina $\geq 1,5$ mg/dl ha un GFR <30 ml/min, per prudenza e ai fini della profilassi della CIN questi pazienti vanno considerati come se avessero tutti un GFR <30 ml/min
- I pazienti con GFR <60 ml/min o creatinina $\geq 1,5$ mg/dl sono considerati a rischio e sono raccomandate le seguenti misure di profilassi:

Raccomandazioni per i pazienti con GFR <60 ml/min o Creatinina $\geq 1,5$ mg/dl

- Considerare esami che non richiedano l'uso di MdC iodato
- Quando possibile sospendere i farmaci nefrotossici per 48 ore prima del MdC iodato (diuretici ansa, FANS, aminoglicosidi, ecc). Evitare l'insediamento o modifiche del dosaggio di ACE-inibitori o ARB (sartani)
- Sospendere la metformina al momento dell'esame e ricominciare dopo 48 ore solo se la funzione renale è stabile
- Allertare il dipartimento di radiologia e concordare data e ora dell'esame
- Se possibile evitare di ripetere esami con mezzo di contrasto entro 72 ore
- Per i pazienti che devono essere sottoposti a RM con MdC a base di Gadolinio si consiglia di consultare la linea guida (cap. 3.1.3)
- Considerare l'uso di N-Acetilcisteina (600-1200 mg/12 ore per os il giorno dell'esame ed il precedente); non sospendere o ritardare l'esame per iniziare la NAC

GFR <30 ml/min o Cr $\geq 1,5$ mg/dl (rischio di CIN 30%-70%)

- NaHCO₃ isotonica ev o SF 0,9%
- Controllo della creatinina (e GFR) a 48-72 ore

GFR 30-60 ml/min (rischio di CIN 5%-30%)

- NaHCO₃ isotonica ev o SF 0,9% o liquidi salati per os
- Controllo del GFR a 48-72 ore

MDRD modificata: http://nkdnp.nih.gov/professionals/gfr_calculators/orig_con.htm
[[(175 × Cr^{-1.154}) × (età^{-0.202})] × (0,742 se femmina)

Cockcroft-Gault: <http://nephron.com/cgi-bin/CGSI.cgi>
femmine: [(140 - età) × Peso Corporeo(Kg)] / (72 × Cr) × 0,85
maschi: (140 - età) × Peso Corporeo(Kg) / (72 × Cr)



RIASSUMENDO...

eGFR * ml/min	FUNZIONALITA' RENALE	RISCHIO DI I.R.A
> 60	NORMALE	BASSO
30-60	MODERATA RIDUZIONE	MEDIO 5-30%
< 30	GRAVE RIDUZIONE	ALTO 30-70%

IDRATAZIONE	FOLLOW UP (controllo eGFR)
OS H ₂ O 250-500ml	/
H ₂ O 250-500ml NaCl 0,9% NaHCO ₃ 1,4%	48/72 h
EV NaCl 0,9% NaHCO ₃ 1,4%	48/72h

Oltre alla realtà di reparto...

...

**...METODICHE ALTERNATIVE
INNOVATIVE**

?

RENALGUARD



RENALGUARD



PRINCIPI DI UTILIZZO

- Sistema di diuresi ad alto volume
- Induzione con furosemide boli e.v.
- Idratazione bilanciata in tempo reale

RENALGUARD

A faint background graphic featuring a stethoscope on the left and a red heart on the right, with a red ECG line connecting them across the bottom of the slide.

Criteri di inclusione

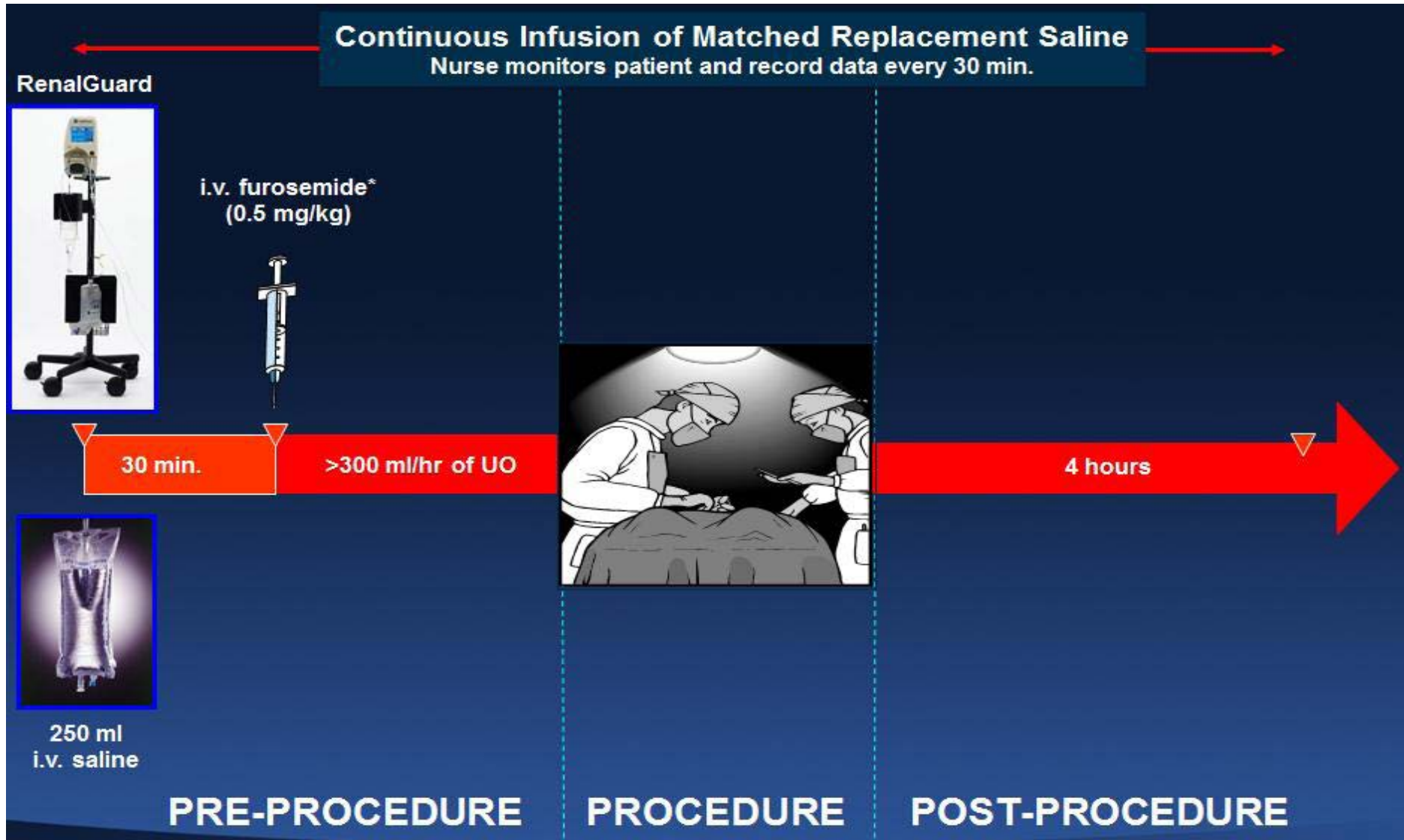
- GFR \leq 60 ml/min
- Procedura diagnostica/interventistica che richieda iniezione di mdc

Criteri di esclusione

- Candidati a PCI primaria (emergenza)
- Shock cardiogeno
- Nega consenso all'utilizzo del presidio
- Scompenso cardiaco severo
- Insufficienza respiratoria acuta
- Emodialisi o dialisi peritoneale
- Inadatti al posizionamento di catetere vescicale
- L'assistito non tollera il presidio – non collaborante

RENALGUARD

- Flow-Chart operativa -



UTILIZZO RENALGUARD

- Preparazione -

- Consenso dell'assistito alla procedura diagnostico terapeutica e all'impiego del RenalGuard System;
- Posizionamento 2 cvp di grosso calibro;
- Posizionamento cv;
- Utilizzo e predisposizione del kit RenalGuard (deflussori, sacca CV, trasduttore)

UTILIZZO RENALGUARD

- Mezz'ora prima della procedura -

- Predisposizione RenalGuard → bolo infusione NaCl 0,9% 250ml in ½ ora;
- Al completamento → bolo Furosemide 0,5 mg/Kg;
- Valutare risposta diuretica flusso urine > 300ml/h;
- Eventuale nuovo bolo di Furosemide o NaCl 0,9% spm

UTILIZZO RENALGUARD

- 4 ore successive alla procedura -



1 ora RenalGuard;

1 ora dal RenalGuard:

1 ora furosemide spm

1 ora di infusione di soluzione di bicarbonato di sodio

1 ora di infusione di soluzione di calcio

STUDIO AKIGUARD

A light blue stethoscope is positioned on the left side of the slide, with its chest piece resting on a large, stylized red heart on the right. The stethoscope's tubing extends across the bottom of the slide, where it overlaps with a faint, light brown ECG (heart rate) line that also spans the width of the slide.

→ Studio clinico randomizzato e controllato (CRT) in aperto per la prevenzione di danno renale da mezzo di contrasto

→ Confronto tra idratazione tradizionale con bicarbonato di sodio e dispositivo RenalGuard. Studio spontaneo non sponsorizzato

Studio AKIGUARD

- Obiettivi -

- Insufficienza Renale Cronica (GFR \leq 60ml/h/min)
- Prevalenza 30% dei pazienti ricoverati in Cardiologia*



- Danno renale acuto da mezzo di contrasto (CI-AKI) (aumento della creatininemia di +0,3 mg/dl entro 48 ore oppure +50% entro 7 giorni)
- Incidenza nei pazienti con IRC tra il 20% e il 60% **

*Best, P.J. et al. J. Am. Coll. Cardiol. (2002) - Shlipak, M.G. et al. Ann.Intern.Med. (2002) - Santopinto, J.J. et al. Heart (2003)

**Rihal, C.S. et al. Circulation (2002) – Mehran, R. et al. J. Am. Coll. Cardiol. (2004) – Cigarroa, R.G. et al. Am. J.Med. (1989).

Studio AKIGUARD

- Prevenzione CI-AKI -

→ Alta incidenza (aumento 15 volte) di EVENTI AVVERSI CARDIOVASCOLARI

→ Aumento mortalità

→ Aumento ospedalizzazioni

Go, A.S., et al. N.Engl. J.Med. (2004) – Sorensen, C.R. et al. Eur. Heart J.(2002) – Schiffrin,E. L. et al. Circulation (2007)

→ SPIEGAZIONE PIU' PLAUSIBILE → Accelerato decorso Insufficienza Renale Cronica

Coca, S.G., et al. Am. J.Kidney Dis. Off. J. Natl.Kidney Found (2009)

→ NECESSARIA PROFILASSI nei pazienti a maggior rischio.

→ La più comune: idratazione con bicarbonato di sodio, N-Acetilcisteina.

KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Int (2012). – Guidelines on myocardical revascularization. European Society of Cardiology(ESC) Eur. Heart J.(2010).

Studio AKIGUARD

- Materiale e Metodi -

RANDOMIZZAZIONE

100 pazienti

CONTROLLI

12 ore prima della procedura: idratazione con 1000cc di soluzione fisiologica (NaCl 0,9%) con velocità di infusione proporzionale alla frazione di eiezione (secondo protocollo di reparto)

Un'ora prima della procedura: idratazione con NaHCO₃ 1,4% (3ml/kg/h) per 60 minuti.

Al termine della procedura: riduzione della velocità d'infusione a 1ml/kg/h. L'idratazione è mantenuta per 6 ore.

100 pazienti

RENAL GUARD

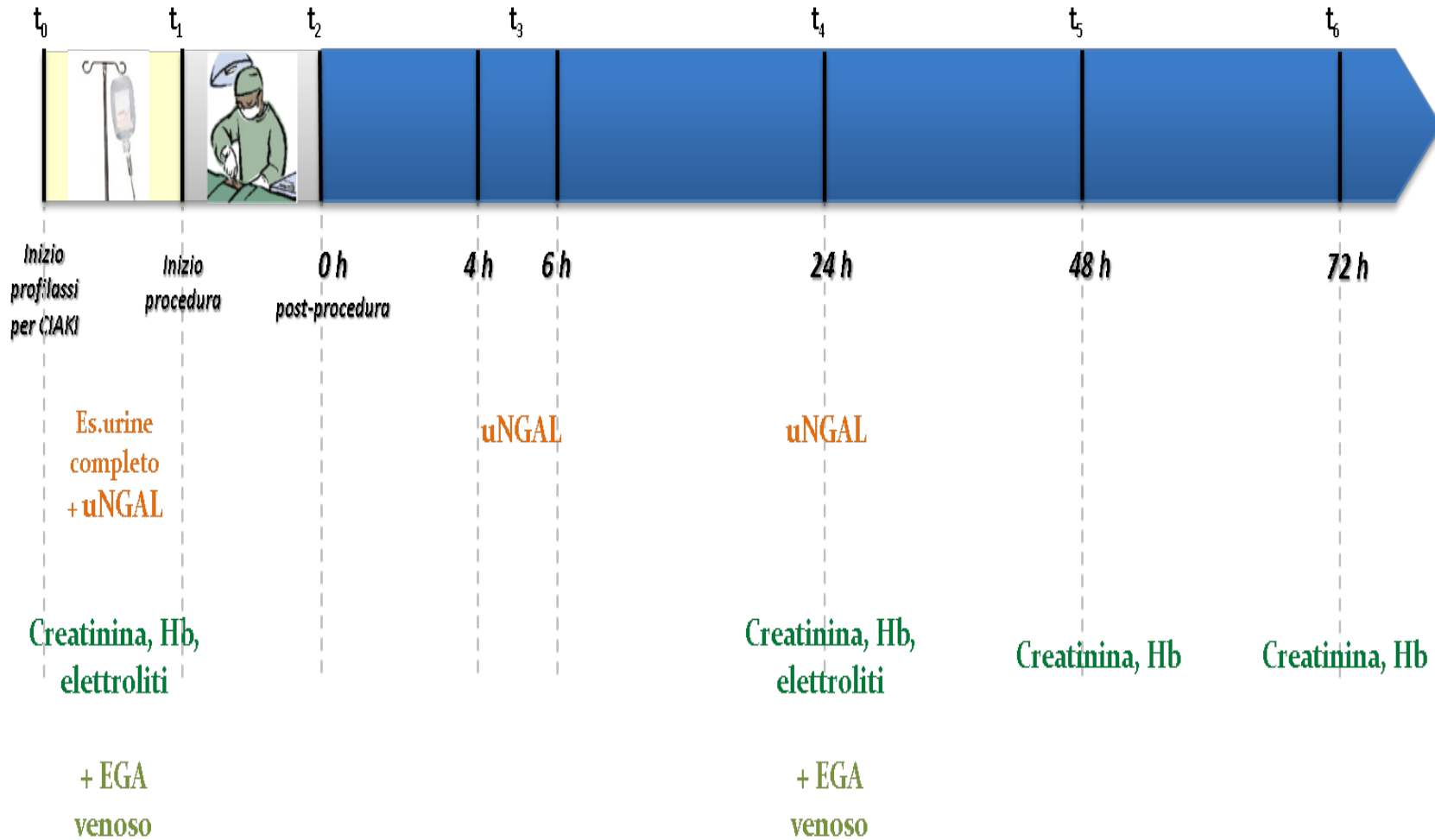
Un'ora prima della procedura: posizionamento del catetere vescicale e dell'accesso venoso, con collegamento e attivazione del sistema RenalGuard. Somministrazione di 250 ml di soluzione salina a bolo in 30 minuti, poi somministrazione di furosemide (0,5 mg/kg). Al raggiungimento di un flusso urinario superiore a 300 ml/h il paziente è pronto per l'iniezione di mdc.

Durante la procedura: il sistema è mantenuto attivo.

Al termine della procedura: il trattamento è mantenuto per le 4 ore successive, poi il catetere viene rimosso e il sistema scollegato dal paziente.

Studio AKIGUARD

- Materiale e Metodi -



Studio AKIGUARD

- RISULTATI PARZIALI -

Caratteristiche basali 65 pazienti attualmente arruolati

Variabile	Popolazione		Gruppo Standard		Gruppo RenalGuard		p-value	
	n = 65		n = 41		n = 24			
	n. (media)	% (ds)	n. (media)	% (ds)	n. (media)	% (ds)		
Età (anni)	75,74 ± 8,04		75,61 ± 7,06		75,96 ± 9,80		,869	NS
Sesso femminile	17	(26,15%)	14	(34,15%)	3	(12,50%)	,104	NS
BMI	24,86 ± 3,90		24,80 ± 3,70		24,96 ± 4,37		,881	NS
FE all'ingresso (%)	50,79 ± 13,82		48,85 ± 15,81		54,17 ± 9,23		,146	NS
eGFR all'ingresso (ml/min)	44,68 ± 10,47		44,02 ± 10,38		45,79 ± 10,98		,519	NS
Creatininemia basale (mg/dl)	1,41 ± 0,38		1,40 ± 0,40		1,41 ± 0,36		,925	NS
Ipertensione	58	(89,23%)	38	(92,68%)	20	(83,33%)	,448	NS
Diabete Mellito	25	(38,46%)	16	(39,02%)	9	(37,50%)	,887	NS
Dislipidemia nota	41	(63,08%)	29	(70,73%)	12	(50,00%)	,160	NS
CAD nota	36	(55,38%)	24	(58,54%)	12	(50,00%)	,682	NS
Pregressa angiografia coronarica	44	(67,69%)	27	(65,85%)	17	(70,83%)	,889	NS
Pregresso CI-AKI	3	(4,6%)	2	(4,88%)	1	(4,17%)	,631	NS
Mezzo di contrasto impiegato (ml)	169,2 ± 82,94		170,8 ± 68,66		166,79 ± 104,18		,858	NS

Studio AKIGUARD

- RISULTATI PARZIALI -

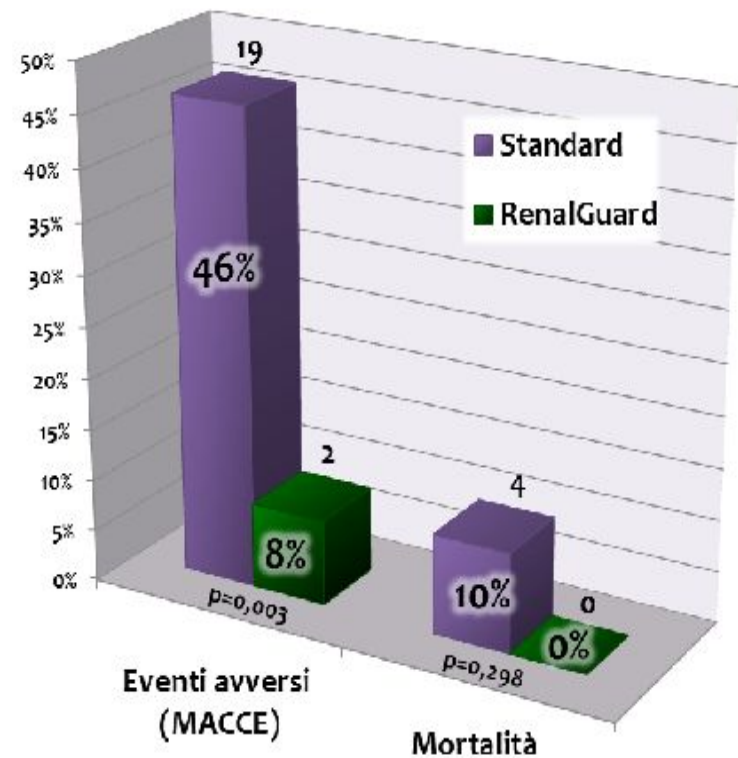
	POPOLAZIONE n = 65		GRUPPO STANDARD n = 41		GRUPPO RENALGUARD n = 24		
Variabile	n.(media)	%(ds)	n.(media)	%(ds)	n.(media)	%(ds)	p-value
Numero pazienti	65		41	(63,08%)	24	(36,92%)	-
Sviluppo di CI-AKI							
Variazione eGFR entro i primi 6 mesi (ml/min)	- 10,93 +/- 9,54		- 13,50 +/- 8,62		+ 1,92 +/- 5,32		0,038
Variazione eGFR entro i primi 12 mesi (ml/min)	- 8,00 +/- 6,76		- 10,25 +/- 6,59		+ 1,22 +/- 2,83		0,048
MACCE* durante il follow-up di un anno	16	(24,62%)	14	(34,15%)	2	(8,33%)	0,042
Giorni al primo MACCE	119,94 +/- 101,36		112,21 +/- 93,70		174,00 +/- 182,43		0,012
Mesi al primo MACCE	4,00 +/- 3,38		3,74 +/- 3,12		5,80 +/- 6,08		0,012
Multipli accessi in Pronto Soccorso (>1)	6	(9,23%)	6	(14,63%)	0	(0,00%)	0,048
Ricoveri di lunga durata (>17 giorni)	6	(9,23%)	6	(14,63%)	0	(0,00%)	0,048

MACCE* → eventi cardiovascolari e cerebrovascolari

- CONCLUSIONI PARZIALI -

Eventi avversi cardiovascolari e cerebrovascolari (MACCE) e mortalità durante follow-up di 1 anno

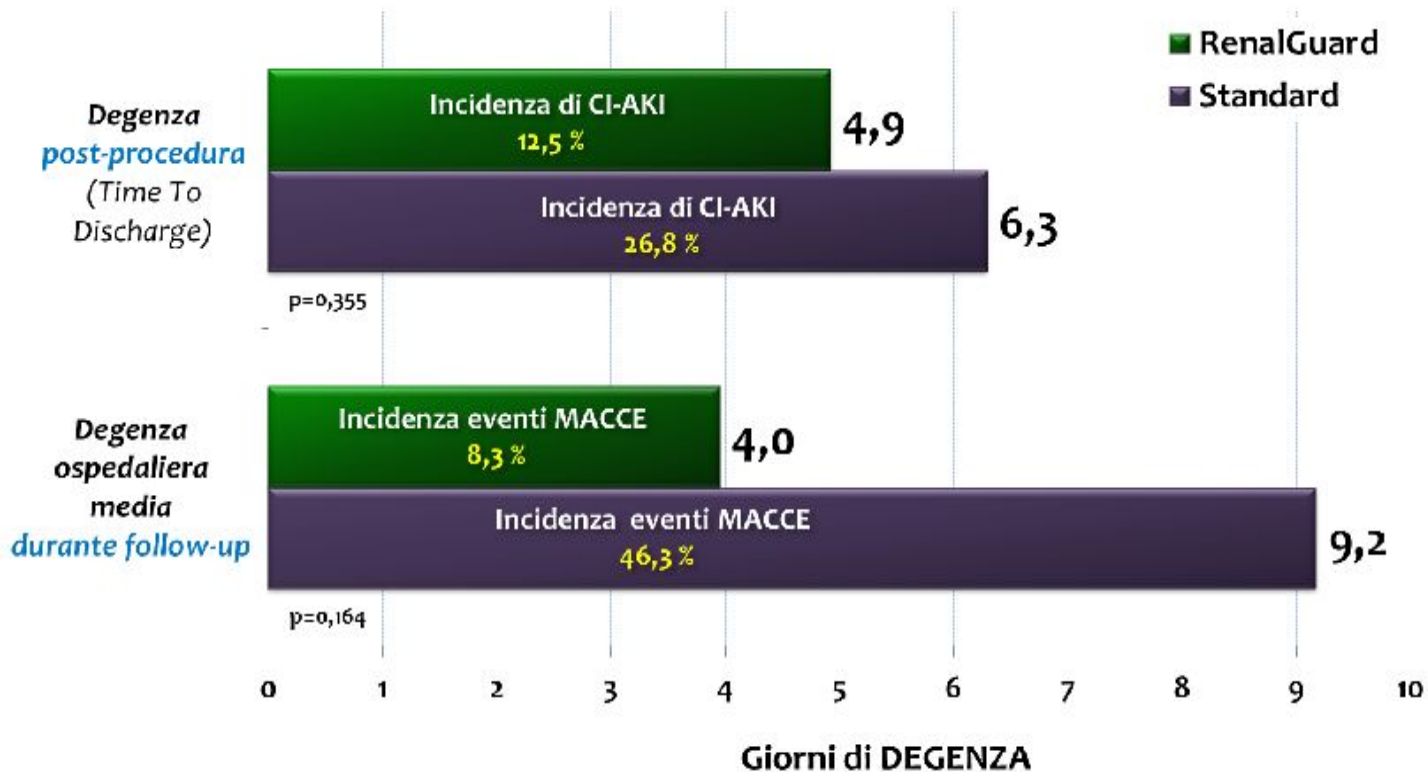
Tipo di evento	n.	%
Eventi cardiovascolari e cerebrovascolari (MACCE)	21	(32,31%)
Nuova procedura di angioplastica	7	(33,33%)
Sindrome Coronarica Acuta	2	(9,52%)
Insufficienza ventricolare sinistra	4	(19,05%)
Stroke/TIA	3	(14,29%)
Edema polmonare acuto	1	(4,76%)
Decesso per causa cardiaca	4	(19,05%)
Decesso per causa cerebro-vascolare	0	(0,00%)



- CONCLUSIONI PARZIALI -

Giorni di degenza

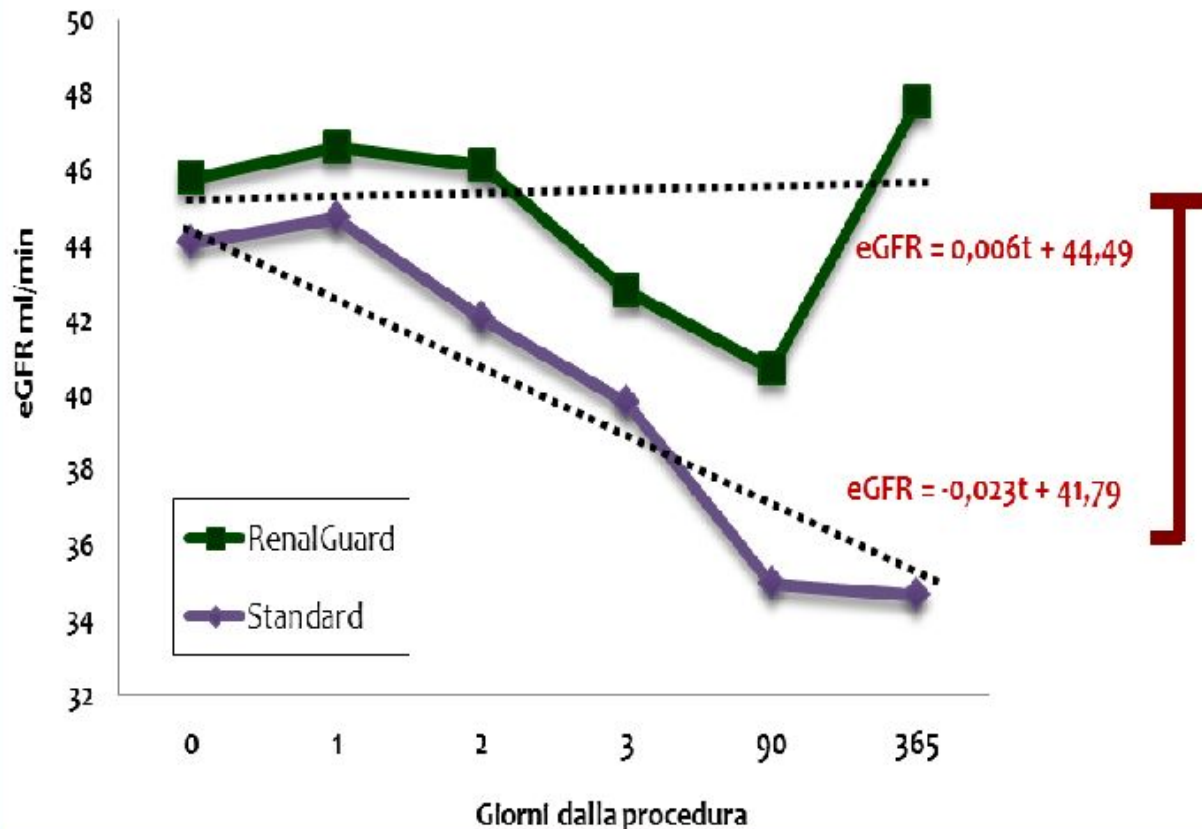
p=0,355



- CONCLUSIONI PARZIALI -

Variazione della funzionalità renale dopo la dimissione

eGFR medio durante il primo anno



**Differenza
statisticamente SIGNIFICATIVA**
tra i coefficienti angolari delle
linee di tendenza lineari
($p=0,003$)

IN SINTESI...

Risultati iniziali dello studio AKIGUARD relativi alla nefroprotezione con RenalGuard

- Ridotta incidenza di danno renale da mezzo di contrasto
- Limitata variazione della funzionalità renale (intra-ricovero e a lungo termine)
- Ridotto tasso di mortalità ed eventi avversi MACCE (intra-ricovero e a lungo termine)
- Riduzione dei giorni di degenza (ruolo cost-saving)

A graphic featuring a stethoscope on the left and a red heart on the right. A red ECG line runs across the bottom, with the stethoscope's chest piece resting on the heart. The background is white with faint, large-scale ECG waveforms.

**...A presto per una nuova e
definitiva esposizione a studio
completato**

STUDIO - AKIGUARD

**Città della Salute e della Scienza di Torino
Presidio Ospedaliero Molinette
Cardiologia Ospedaliera
Settembre 2013**