CHUC
CENTRO HOSPITALAR
E UNIVERSITÁRIO
DE COIMBRA

· U C ·

Revisão de Artigo Científico

Rui Alves Costa

11-05-2015

Gadobenate Dimeglumine Administration and Nephrogenic Systemic Fibrosis: Is There a Real Risk in Patients with Impaired Renal Function?[1]

[1] From the Department of Radiology, Emory University, 1364 Clifton Rd NE, Atlanta, GA 30322. Received October 20, 2014; revision requested December 1; revision received December 15; accepted January 13, 2015; final version accepted January 31. **Address correspondence to** S.B.N. (e-mail: *snandwa@emory.edu*).

© RSNA, 2015

Introdução

- A Fibrose Sistémica Nefrogénica (FSN) é uma doença rara, mas potencialmente fatal, caracterizada por fibrose cutânea nos pacientes com insuficiência renal
- Alguns doentes desenvolvem fibrose sistémica, que pode envolver o miocárdio, os pulmões, os rins, o diafragma e outros músculos.
- Em 2006, foi sugerida a ligação entre a FSN e a gadodiamida (Omiscan; GE Healthcare, Piscataway, NJ)

Introdução

- Investigações subsequentes demonstraram a presença de gadolínio nos tecidos de pacientes que desenvolveram FSN após administração de produtos de contraste derivados do gadolínio(PCDG).

- Doentes com insuficiência renal tem um risco acrescido de desenvolver FSN, acreditando-se que seja devido ao tempo prolongado de exposição aos PCDG.

Introdução

- O mecanismo que resulta na estimulação da fibrose tecidular pelo gadolínio é relativamente desconhecido.

- Estudos imunológicos sugerem que este aumenta a expressão de genes codificadores de citocinas pro-inflamatórias e pro-fibróticas.

Introdução

- De acordo com o *American College of Radiology 2013 Manual on Contrast Media*, os PCDG são classificados em 3 grupos de acordo com os casos reportados de FSN e com o tempo de mercado de cada derivado.

Grupo I	Grupo II	Grupo III
Gadodiamida (Omniscan®, Gd-DTPA-BMA; GE Healthcare) Gadopentetato de dimeglumina (Magnevist®, Gd-DTPA; Schering AG), Gadoversetamida (Optimark®, Gd-DTPA-BMEA)	Gadobenato de Dimeglumina (MultiHance®, Gd-BOPTA; Bracco Diagnostics) Gadoteridol (ProHance®, Gd-HP-DO3A; Bracco Diagnostics) Gadoretato de Meglumina (Dotarem®, Gd-DOTA; Guerbet) Gadobutrol (Gadovist®, Gd-BT-DO3A; Schering AG)	Gadofosveset (Ablavar®; Lantheus Medical Imaging, North Billerica, Mass) Acido Gadoxético (Eovist®, Bayer Healthcare)
Maior número de casos de FSN	Raros (ou nenhuns) casos de FSN	Relativamente recentes

- De acordo com o manual do American College of Radiology, a administração de agentes do grupo I é contraindicada em pacientes em risco de FSN

Introdução

- Publicações documentaram 0% de incidência de FSN após administração de gadobenato de dimeglumina, incluindo pacientes com insuficiência renal.

- Na instituição dos autores a gadodiamida (Omniscan®, Gd-DTPA-BMA; GE Healthcare) foi substituída pelo gadobenato de dimeglumina (MultiHance®, Gd-BOPTA; Bracco Diagnostics).

Introdução

- Na instituição dos autores, é realizada de rotina RM com contraste e angiografia por RM do abdómen e pélvis nos doentes com doença renal terminal (DRT), como protocolo de avaliação pré-transplante.
  - Permitiu um grande número de doentes com DRT expostos ao gadobenato de dimeglumina

Objectivos

1. Os autores pretendem determinar a incidência de FSN nos doentes com DRT que receberam gadobenato de dimeglumina.
   - Incluindo doentes não sujeitos a diálise e doentes em hemodiálise (HD)/diálise peritoneal (DP)

Material e Métodos

- Estudo retrospetivo
- Efectuou-se pesquisa, na base de dados da radiologia, por doentes ≥18 anos:
  - Sujeitos a RM e angiografia por RM abdominal e pélvica com administração de PCDG
  - Com informação clínica de DRT ou de avaliação pré-transplante renal
  - Período entre 1 de Janeiro de 2010 e 31 Dezembro do mesmo ano
- Administrada dose total de 0.15mmol/Kg (0,05 + 0,10) (RM + Angio RM)

Material e Métodos

- Os processos clínicos dos doentes foram consultados:
  - Sexo e idade (na altura da realização da RM)
  - Volume de PCDG administrado
  - TFG* (nos doentes sem diálise) mais próxima da data da RM
  - Tipo de diálise (hemodiálise ou diálise peritoneal)
  - RM com administração de contraste adicionais entre 2007 e 2014, bem como o volume e tipo de PCBG administrado (se doente em diálise ou TFG < 60 na altura dos exames)
  - Tempo até ao transplante (se aplicável)

*Calculada de acordo com a Modification of Diet in Renal Disease Study (MDRD) ------ GFR (mL/min/1.73 m^2) = $175 \times (S_{cr})^{-1.154} \times (Age)^{-0.203} \times (0.742 \text{ if female}) \times (1.212 \text{ if African American})$

Material e Métodos

- Dados patológicos:
  - Notas transplante e seguimento
  - Consultas (incluindo Reumatologia e Dermatologia)
  - Chamadas efectuadas pelos doentes a reportar sintomas cutâneos
- Data do último contacto com o doente na instituição (consultas, exame físico, chamadas documentadas)

Material e Métodos

- Foram calculados, o número de dias entre a RM e a data do:
  - último exame objectivo com pesquisa de alterações compatíveis com FSN
  - último contacto com o doente

- Foram excluídos doentes com:
  - TFG > 59mL/min/1,73m2 aquando da realização da RM
  - Com tempo de follow-up < 60dias.

Material e Métodos – Análise estatística

- Cálculo de medianas, médias e desvios padrão:
  - TFG
  - Tempo entre a TFG mais próxima e a realização da RM
  - Volume de contraste administrado durante a RM
  - Volume de contraste nos exames adicionais de RM
  - Volume de contraste total cumulativo (2007-2014)
  - Dias de follow-up entre a RM e a data do último contacto com o doente
  - Tempo até ao transplante (se aplicável)

*Calculada de acordo com a Modification of Diet in Renal Disease Study (MDRD) ------ GFR (mL/min/1.73 m^2) = $175 \times (S_{cr})^{-1.154} \times (Age)^{-0.203} \times (0.742 \text{ if female}) \times (1.212 \text{ if African American})$

Resultados

- 573 doente realizaram exame de RM com PCDG com indicação clínica de DRT ou avaliação pré transplante
  - 172 foram excluídos por TFG > 59mL/min/1,73m2 aquando da realização da RM ou tempo de follow-up < 60dias
  - 401 incluídos no estudo
    - 229 homens
    - 172 mulheres
- Idade média 50 ± 13 (18-77)

Resultados

- Total de 401 doentes
  - 303 (75,5%) dependentes de diálise
  - 98 não diálise dependentes
    - 94 IRC
    - 4 IRA

Volume of Contrast Material Administered, Duration of Follow-up, and NSF Incidence in Patients with Renal Failure Who Received Gadobenate Dimeglumine

Dialysis Type	No. of Patients	eGFR (mL/min per 1.73 m^2)	Mean Dose Administration for Index Imaging Study (mL)	Mean Total Cumulative Dose (including index imaging study) (mL)	Mean Follow-up with Integument Examination (y)	Mean Follow-up with Direct Patient Communication (y)	Incidence of NSF (%)
No dialysis	98	17	24 ± 6.1	29 ± 13.3	2.6 ± 1.5	3.5 ± 1.0	0
Peritoneal dialysis	57	NA	24 ± 5.7	28 ± 10.6	2.6 ± 1.6	3.2 ± 1.4	0
Hemodialysis	246	NA	24 ± 5.5	28 ± 10.9	2.2 ± 1.7	2.9 ± 1.4	0
Total	401	NA	24 ± 5.7	28 ± 11.5	2.4 ± 1.6	3.1 ± 1.4	0

Note.—Unless indicated otherwise, data are means ± standard deviations. NA = not applicable.

Resultados

- TFG
  - média de 17mL/min/1,73m2 ± 5,6
  - 93% com TFG<30 (n=91)
  - Tempo entre a TFG mais próxima e a realização da RM foi 12dias ± 76

Volume of Contrast Material Administered, Duration of Follow-up, and NSF Incidence in Patients with Renal Failure Who Received Gadobenate Dimeglumine

Dialysis Type	No. of Patients	eGFR (mL/min per 1.73 m^2)	Mean Dose Administration for Index Imaging Study (mL)	Mean Total Cumulative Dose (including index imaging study) (mL)	Mean Follow-up with Integument Examination (y)	Mean Follow-up with Direct Patient Communication (y)	Incidence of NSF (%)
No dialysis	98	17	24 ± 6.1	29 ± 13.3	2.6 ± 1.5	3.5 ± 1.0	0
Peritoneal dialysis	57	NA	24 ± 5.7	28 ± 10.6	2.6 ± 1.6	3.2 ± 1.4	0
Hemodialysis	246	NA	24 ± 5.5	28 ± 10.9	2.2 ± 1.7	2.9 ± 1.4	0
Total	401	NA	24 ± 5.7	28 ± 11.5	2.4 ± 1.6	3.1 ± 1.4	0

Note.—Unless indicated otherwise, data are means ± standard deviations. NA = not applicable.

Resultados

- Volume de contraste administrado durante a RM
  - 24mL ± 5,7 (9-45mL)

Volume of Contrast Material Administered, Duration of Follow-up, and NSF Incidence in Patients with Renal Failure Who Received Gadobenate Dimeglumine

Dialysis Type	No. of Patients	eGFR (mL/min per 1.73 m^2)	Mean Dose Administration for Index Imaging Study (mL)	Mean Total Cumulative Dose (including index imaging study) (mL)	Mean Follow-up with Integument Examination (y)	Mean Follow-up with Direct Patient Communication (y)	Incidence of NSF (%)
No dialysis	98	17	24 ± 6.1	29 ± 13.3	2.6 ± 1.5	3.5 ± 1.0	0
Peritoneal dialysis	57	NA	24 ± 5.7	28 ± 10.6	2.6 ± 1.6	3.2 ± 1.4	0
Hemodialysis	246	NA	24 ± 5.5	28 ± 10.9	2.2 ± 1.7	2.9 ± 1.4	0
Total	401	NA	24 ± 5.7	28 ± 11.5	2.4 ± 1.6	3.1 ± 1.4	0

Note.—Unless indicated otherwise, data are means ± standard deviations. NA = not applicable.

Resultados

- 66 doentes realizaram exames de RM adicionais com administração de PCDG
  - Média de volume de contraste adicional 23mL ± 12,9 (6-64mL)
  - Média de volume de contraste total cumulativo (2007-2014) foi 47mL ± 13,4 (21-85)

Resultados

- 275 doentes (68%) não receberam transplante
- Aproximadamente 31% dos doentes recebeu um transplante renal (n=126)
  - 65 hemodiálise
  - 24 diálise peritoneal
  - 37 não realizavam diálise
  - Tempo médio até ao transplante de 1,72A ± 1,25
- 3 doentes receberam um transplante na primeira semana após o exame de RM com PCDG

Resultados

Volume of Contrast Material Administered, Duration of Follow-up, and NSF Incidence in Patients with Renal Failure Who Received Gadobenate Dimeglumine

Dialysis Type	No. of Patients	eGFR (mL/min per 1.73 m^2)	Mean Dose Administration for Index Imaging Study (mL)	Mean Total Cumulative Dose (including index imaging study) (mL)	Mean Follow-up with Integument Examination (y)	Mean Follow-up with Direct Patient Communication (y)	Incidence of NSF (%)
No dialysis	98	17	24 ± 6.1	29 ± 13.3	2.6 ± 1.5	3.5 ± 1.0	0
Peritoneal dialysis	57	NA	24 ± 5.7	28 ± 10.6	2.6 ± 1.6	3.2 ± 1.4	0
Hemodialysis	246	NA	24 ± 5.5	28 ± 10.9	2.2 ± 1.7	2.9 ± 1.4	0
Total	401	NA	24 ± 5.7	28 ± 11.5	2.4 ± 1.6	3.1 ± 1.4	0

Note.—Unless indicated otherwise, data are means ± standard deviations. NA = not applicable.

Resultados

Volume of Contrast Material Administered, Duration of Follow-up, and NSF Incidence in Patients with Renal Failure Who Received Gadobenate Dimeglumine

Dialysis Type	No. of Patients	eGFR (mL/min per 1.73 m^2)	Mean Dose Administration for Index Imaging Study (mL)	Mean Total Cumulative Dose (including index imaging study) (mL)	Mean Follow-up with Integument Examination (y)	Mean Follow-up with Direct Patient Communication (y)	Incidence of NSF (%)
No dialysis	98	17	24 ± 6.1	29 ± 13.3	2.6 ± 1.5	3.5 ± 1.0	0
Peritoneal dialysis	57	NA	24 ± 5.7	28 ± 10.6	2.6 ± 1.6	3.2 ± 1.4	0
Hemodialysis	246	NA	24 ± 5.5	28 ± 10.9	2.2 ± 1.7	2.9 ± 1.4	0
Total	401	NA	24 ± 5.7	28 ± 11.5	2.4 ± 1.6	3.1 ± 1.4	0

Note.—Unless indicated otherwise, data are means ± standard deviations. NA = not applicable.

Discussão

- De acordo com o manual do ACR, se o benefício diagnóstico da RM com administração de PCDG ultrapassam o risco de FSN, agentes que não do grupo I poderão ser considerados.
  - Difícil de avaliar.
- Neste estudo foi administrado gadobenato de dimeglumina a 401 doentes com insuficiência renal, resultando numa incidência de 0% de FSN durante mais de 2 anos de follow-up
  - Confere alguma segurança no uso deste PCDG nos doentes com insuficiência renal.

Discussão

- Os resultados deste estudo são consistentes com os de estudos prévios
  - O tempo de follow-up e coorte maiores
- De acordo com os dados publicados sobre FSN, aproximadamente 80% dos casos ocorrem em doentes em diálise (peritoneal e hemodiálise)
  - Neste estudo aproximadamente 75% dos doentes estava em diálise

Discussão

- Estudos prévios mostraram que a taxa de excreção peritoneal de gadolínio é inferior quando comparada com a hemodiálise.
  - 69% de excreção aos 22 dias em DP
  - 78%, 96% e 99% após as primeiras 3 sessões de HD

- Confere um risco de FSN teoricamente maior nos doentes em DP

- Estudos com pequenas coortes documentaram que doentes em DP tem taxas de FSN superior aos doentes em HD
- Neste estudo, 57 doentes (14%) estavam exclusivamente em DP

Discussão

- Observou-se também uma incidência de 0% de FSN nos 98 doentes não sujeitos a diálise (TFG media de 17mL/min/1,73m2), o que está de acordo com estudo prévio publicado

- 126 (31%) doentes receberam um transplante renal com um tempo médio de 1,72 anos após o exame de RM
  - 3 receberam numa semana após o exame de RM

- Pouco provável que o transplante tenha contribuído para a baixa incidência de FSN

Discussão

- Tem sido sugerido que a dose cumulativa de PCDG pode ser um factor no desenvolvimento da FSN
  - Estudos prévios semelhantes usaram doses 0,05-0,15mmol/Kg
  - Ou limitaram volume a 20mL
- Neste estudo
  - 0,15mmol/kg e 24mL no estudo RM
  - 66 doentes receberam dose cumulativa média de 47mL (2007-2014)

- Dose cumulativa não foi um factor no desenvolvimento de FSN

Discussão

- Até 2013 (% casos de FSN)
  - 85% Gadodiamida (Omniscan®, Gd-DTPA-BMA; GE Healthcare)
  - 13% Gadopentetato de dimeglumina (Magnevist®, Gd-DTPA; Schering AG),
  - (poucos casos) Gadoversetamida (Optimark®, Gd-DTPA-BMEA)
- Formulação relativamente menos estável
- Gadobenato de Dimeglumina (MultiHance®, Gd-BOPTA; Bracco Diagnostics)
  - Perfil elevado de segurança
    - Maior relaxividade permite doses menores de PCDG
    - Excreção hepática parcial

Discussão - Limitações

- Estudo retrospectivo
- Alguns doentes poderão ter recebido cuidados médicos noutra instituição
- Tempo entre a TFG mais próxima e a realização da RM foi muito variável (12dias ± 76)

Conclusão

- Após a administração gadobenato de dimeglumina aos indivíduos com insuficiência renal, a incidência de FSN foi de 0% após um follow-up médio de mais de 2 anos.
- Este estudo contribui para um grupo crescente de estudos acerca do perfil de segurança dos diferentes PCDG e o risco de FSN.
- Sugere que a administração de gadobenato de dimeglumina pode ser segura em doentes com deficiente função renal, incluindo aqueles em diálise peritoneal, hemodiálise ou sem diálise.