

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI
“FEDERICO II”
DIPARTIMENTO DI SANITA' PUBBLICA

DOTTORATO DI RICERCA IN SANITA' PUBBLICA E MEDICINA
PREVENTIVA

XXX CICLO

Coordinatore: Prof.ssa Stefania Montagnani

Tesi di dottorato

**INFLUENZA DELLA TERAPIA FARMACOLOGICA NEL DANNO
ACUTO RENALE
(ACUTE KIDNEY INJURY)**

Relatore:

Prof. Stefano Federico

Dottoranda:

Dott.ssa Valentina De Luca

1.INDICE

2.Definizioni e abbreviazioni.....	pag.3
3.Introduzione.....	pag.4
4.Nefrotossicità da farmaci.....	pag.11
5.Sistemi di farmacovigilanza.....	pag.24
6.Obiettivi del lavoro.....	pag.25
7.Materiali e metodi.....	pag.25
8.Criteri d'inclusione, esclusione.....	pag.27
9.Analisi statistica.....	pag.27
10.Risultati	pag.28
11.Conclusioni.....	pag.37
12.Bibliografia.....	pag.38

2.DEFINIZIONI E ABBREVIAZIONI.

AKI: Acute Kidney Injury

KIDGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

RIFLE: Risk- Injury- Failure-Loss of Kidney function- End Stage renal Disease

AKIN: Acute Kidney Injury Network

GFR: glomerular filtration rate

Clcr: clearance della creatinina

ATN: acute tubular necrosis

ACE: angiotensine- converting enzyme

FANS: farmaci antinfiammatori non steroidei

CNI:inibitori delle calcineurine

NIA: nefrite interstiziale acuta

MRSA: multidrug-resistant staphylococcus aureus

ADR: segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse

RNF: Rete Nazionale di Farmacovigilanza

PRR: Proportional Rreporting Ratio

IC: Intervallo di confidenza

ISMETT: Istituto Mediterraneo per i Trapianti e le Terapie ad alta specializzazione

3. INTRODUZIONE

Le alterazioni della funzione renale, e in particolare il danno renale acuto [acute kidney injury (AKI)], rappresentano un problema importante nella pratica clinica che coinvolge il 7-31% dei pazienti ospedalizzati ed il 40-60% dei pazienti in terapia intensiva(1). Nonostante i significativi miglioramenti in campo terapeutico, l'AKI è associata a mortalità elevata (sino all'83%), spesso correlata ad un aumento della degenza ospedaliera per la presenza di plurime comorbidità (8). Inoltre, è stato dimostrato che l'insufficienza renale acuta è un importante fattore di rischio nello sviluppo di complicazioni extra-renali e può contribuire come fattore prognostico indipendente nel predire la mortalità (2). Le più recenti linee guida KIDGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) definiscono, avvalendosi dei criteri RIFLE e AKIN, l'AKI come una condizione clinica che comprende tutti gli stati patologici caratterizzati da una brusca riduzione entro 48 h della funzione renale, definita da un incremento assoluto dei valori di creatininemia $\geq 0,3$ mg/dl e/o da un incremento percentuale della creatininemia $\geq 1,5$ volte rispetto al valore basale e/o da una riduzione della diuresi a valori $< 0,5$ ml/KG /h per almeno 6 H o presenza di anuria per almeno 12 h(3). La gravità dell'AKI viene definita secondo i criteri descritti nelle linee guida KIDGO e riassunti in tabella .

Tabella 1: stadiazione dell'AKI

Stadio	Creatinina sierica	Diuresi
1	1,5-1,9 volte il basale oppure Incremento ≥ 0.3 mg/dl ($\geq 26.5 \mu\text{mol/l}$) rispetto al basale	< 0.5 ml/kg/h per 6-12 ore
2	2,0-2,9 volte il basale	< 0.5 ml/kg/h per ≥ 12 ore
3	3,0 volte il basale oppure incremento della creatinina sierica ≥ 4.0 mg/dl ($\geq 353.6 \mu\text{mol/l}$) oppure inizio della terapia di sostituzione renale oppure in pazienti con età < 18 anni, eGFR < 35 ml/min per $1,73 \text{ m}^2$	0,3 ml/kg/h per ≥ 24 ore o Anuria per ≥ 12 ore

(with the permission of Kidney International)

Per la diagnosi di AKI i criteri "RIFLE" (Risk- Injury- Failure-Loss of Kidney function- End Stage renal Disease) e "AKIN" (Acute Kidney Injury Network) tengono conto dei valori di creatininemia, del GFR e dell'output urinario, distinguendo i pazienti in classi di rischio e correlando ciascuna classe con il rischio di mortalità (4,5).

Il sistema RIFLE identifica tre classi di gravità del danno renale in funzione delle

modificazioni della creatininemia e dell'output urinario:

- (1) Risk,
- (2) Injury
- (3) Failure

e due classi prognostiche in funzione della durata della perdita della funzione renale

- (1) Loss of kidney function
- (2) End Stage Renal Disease

Nel caso in cui le variazioni della creatininemia e della diuresi indichino due diversi livelli di gravità, viene considerato per la classificazione il parametro maggiormente compromesso (4,5). Le linee guida KIDGO evidenziano la criticità dell'AKI ed evidenziano l'importanza di mettere in atto delle strategie cliniche che consentano una veloce diagnosi di AKI e l'applicazione di misure preventive che possano ridurre le conseguenze indotte dal danno renale. Purtroppo, ad oggi non sono stati ancora validati dei marcatori diagnostici precoci, cosa che si traduce in un inaccettabile ritardo nell'inizio di ogni eventuale terapia. Nella pratica clinica la valutazione della funzione renale è basata sulla misura della concentrazione della creatinina sierica. Sfortunatamente, questo marcatore non è totalmente affidabile in corso di cambiamenti acuti e repentini della funzione renale poiché le sue modifiche avvengono con un certo ritardo rispetto al danno renale in essere. La valutazione della funzione renale mediante l'uso della creatininemia deve tener conto di vari problematiche che possono portare ad una sovrastima della stessa poiché la creatinina sierica varia ampiamente con l'età, il sesso, la massa muscolare, il suo metabolismo ed infine lo stato di idratazione del paziente. Inoltre, molte malattie renali possono essere associate a minime o assenti modificazioni della creatinina sierica a causa dell'ampia riserva funzionale del rene. Studi su modelli animali hanno dimostrato che è possibile prevenire e/o trattare l'AKI, ma gli approcci terapeutici devono essere attuati precocemente dopo l'insulto al rene e ciò avviene molto prima che si verifichi l'aumento della concentrazione della creatinina plasmatica (10). Anche altri parametri urinari utilizzabili per la diagnosi di AKI, come ad esempio lo studio del sedimento urinario o la valutazione della frazione escreta di sodio, non sono validi per il sicuro riconoscimento precoce dell'insufficienza renale acuta. Gli studi sul genoma umano e la proteomica, sia sull'uomo che su modelli animali, hanno recentemente permesso di identificare nuovi geni e prodotti genici che potrebbero essere utilizzati come più precisi marcatori della funzione e di danno renale dando la possibilità di identificare più precocemente un insulto renale fornendo anche indicazioni sul tipo

di lesione.

Purtroppo, al momento attuale le uniche misure che possono essere messe in atto in presenza di AKI riguardano la prevenzione dei fattori di rischio. I fattori di rischio che più frequentemente intervengono in ambito ospedaliero sono da suddividersi in preoperatori, intraoperatori e postoperatori (vedi tabella II).

Tabella II. Fattori di rischio di AKI

ESPOSIZIONI	SUSCETTIBILITA'
Sepsi	Disidratazione o ipovolemia
Malattie gravi	Età avanzata
Shock circolatorio	Donna
Ustioni	Etnia afro-americana
Trauma	CKD
Chirurgia cardiaca (in particolare con CPB)	Malattie croniche (cuore, polmone, fegato)
Interventi di chirurgia non cardiaca	Diabete mellito
Farmaci nefrotossici	Cancro
Mezzi di contrasto	Anemia
Piante e animali velenosi	
CKD, malattia renale cronica. CPB, bypass cardiopolmonare.	

In particolare gli elementi che favoriscono l'insorgenza di AKI sono:

1. Età avanzata
2. Sesso femminile
3. Razza afro-americana
4. Obesità
5. Diabete mellito,
6. Vasculopatia periferica
7. Precedenti eventi cerebrovascolari
8. Broncopneumopatia cronica ostruttiva
9. Scompenso cardiaco congestizio,
10. Tipo di intervento chirurgico.

L'interazione tra suscettibilità, tipologia e durata di esposizione all'insulto determinano il rischio di AKI. La conoscenza di questi fattori consente non soltanto di quantificare il rischio di AKI, ma anche di selezionare i pazienti che potrebbero essere avvantaggiati da determinate misure preventive.

Le strategie utilizzate per prevenire l'AKI possono essere sommariamente suddivise in approcci generalizzati ed approcci che sono più specificamente mirati ad un particolare fattore di rischio.

Queste misure includono:

1. il corretto mantenimento dell'assunzione di liquidi,
2. l'aggiustamento della dose dei farmaci in base alla clearance della creatinina,
3. l'evitare l'uso combinato di farmaci nefrotossici,
4. il monitoraggio regolare della funzionalità renale (la creatinina serica e la clearance della creatinina).

Il rischio di AKI è infatti aumentato dall'esposizione a fattori causali diretti o in grado di aumentarne la suscettibilità.

I farmaci rappresentano una delle cause più frequenti di AKI ed i danni renali da essi prodotti raramente si manifestano con segni clinici evidenti (oliguria o ematuria). Più spesso esordiscono in maniera paucisintomatica, così che di solito vengono riconosciuti solo in fase di insufficienza renale conclamata. Tutto ciò dipende dall'assenza di marker sierologici, a parte un'aspecifica riduzione della filtrazione glomerulare, per evidenziare un danno renale farmaco-indotto. Pertanto, prima di essere riconosciute clinicamente, queste patologie devono essere sospettate, e talvolta attese, dal medico. Il secondo aspetto che rende le nefropatie da farmaci particolarmente insidiose è il fatto che queste forme di solito sono reversibili se si interrompe la somministrazione dell'agente nefrotossico, ma se non sono prontamente diagnosticate, possono portare ad un'insufficienza renale acuta che successivamente può progredire verso un'insufficienza renale cronica. La presenza di insufficienza renale cronica preesistente complica il quadro clinico, poiché quest'ultima rende la terapia farmacologica particolarmente problematica essendo rivolta a pazienti che generalmente necessitano di politerapia e presentano un'età avanzata. Negli ultimi anni, i meccanismi patogenetici dell'AKI sono stati descritti esaustivamente e le cellule epiteliali tubulari e le cellule endoteliali dei vasi sono state identificate come i principali bersagli del danno ischemico e nefrotossico. Il danno endoteliale è associato a una fase di estensione dell'AKI, mentre le cellule tubulari sono soggette ad alterazione della polarità cellulare, diminuita espressione delle proteine giunzionali e dei trasportatori di membrana e, infine, allo sviluppo di necrosi e apoptosi. L'apoptosi, o morte cellulare programmata, è anche una componente chiave dell'AKI correlata a sepsi, in cui i meccanismi di danno tissutale sono associati non solo a ipoperfusione, ma anche a un effetto deleterio diretto dei prodotti batterici e dei mediatori dell'infiammazione sulle cellule renali.

L'AKI è una sindrome clinica con varie eziologie:

(a) patologie renali specifiche (ad esempio, la nefrite interstiziale acuta, le patologie glomerulari acute e le vasculiti renali);

(b) patologie renali non specifiche (ad esempio l'ischemia o la lesione indotta da sostanze tossiche);

(c) patologie extrarenali (come la nefropatia ostruttiva postrenale acuta)

La sindrome clinica è caratterizzata da una rapida riduzione del filtrato glomerulare con conseguente accumulo di metaboliti azotati. Può essere inizialmente asintomatica (fino al subentrare di squilibri idro-elettrolitici) ed inoltre solo nel 50% dei casi è associata ad oligo-anuria.

In base all'origine l'AKI può essere distinta in 3 forme:

(1) prerenale (o funzionale),

(2) renale (organica o intrinseca)

(3) post-renale (o ostruttiva).

AKI PRERENALE O FUNZIONALE

La circolazione ematica avviene mediante un liquido circolante (sangue), una pompa (cuore) che promuove il flusso del liquido ed un insieme di vasi che fungono da contenitore. Pertanto, le cause dell'AKI dipendono dalle alterazioni di una o di più di una di queste componenti e tutte determinano una riduzione del flusso ematico renale con conseguente ipoperfusione dei reni.

Le principali e più comuni condizioni patologiche che modificano e riducono il liquido circolante (sangue) sono di seguito descritte:

- perdita di sangue in toto;
- perdita della componente proteica ed idrosalina del sangue (plasmorrea da gravi ustioni);
- perdite idrosaline renali, gastroenteriche o da sudorazioni profuse;
- compartimentalizzazioni idrosaline (ileo paralitico, ascite, sindrome nefrosica)

Le patologie che alterano la pompa, ossia il cuore, sono tutte quelle malattie che determinano una riduzione della gittata cardiaca; esse possono interessare il pericardio (pericardite essudativa o costrittiva) il miocardio (infarto, cardiomiopatie acute e croniche), il tessuto di conduzione e infine l'endocardio (valvulopatie).

Infine, i vasi possono essere implicati nelle malattie che determinano una caduta del tono vascolare con vasoparalisi, come ad esempio accade nella sepsi e dove si realizza una sproporzione tra il contenitore (i vasi) ed il liquido circolante (il sangue).

Tutte queste alterazioni portano ad una perfusione renale subottimale e la riduzione

del flusso ematico renale stimola i meccanismi di compenso, come un aumento del tono simpatico, l'attivazione del sistema renina-angiotensina, il rilascio dell'ormone antidiuretico e l'incremento delle attività paracrine locali (rilascio di prostaglandine). Nelle AKI prerenali le arteriole afferenti si dilatano, in risposta agli effetti locali delle prostaglandine, nel tentativo di mantenere il flusso renale e la filtrazione glomerulare. Di conseguenza i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) possono peggiorare l'AKI impedendo questo effetto compensatorio di vasodilatazione delle arteriole afferenti. Nel contempo l'angiotensina II provoca una costrizione delle arteriole efferenti. L'interruzione di questo meccanismo di compenso da parte degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (angiotensine- converting enzyme = ACE) predispone i pazienti a un AKI prerenale. Gli effetti dell'attivazione del sistema renina-angiotensina e della liberazione di ormone antidiuretico portano a un aumento del riassorbimento di sodio e di acqua con conseguente oliguria e la comparsa del caratteristico quadro urinario dell'AKI prerenale. Se le cause dell'AKI prerenale vengono rimosse la funzione renale riprende appieno e si realizza quello che una volta veniva siglato impropriamente col nome di "blocco renale transitorio".

AKI RENALE ORGANICA O INTRINSECA

L'AKI renale organica o intrinseca è determinata da un danno ormai consolidato del parenchima renale a livello tubulare, interstiziale, glomerulare o vascolare. La causa più comune di AKI renale è l'evoluzione di una AKI prerenale in una necrosi tubulare acuta (acute tubular necrosis = ATN) dopo un periodo prolungato di ipoperfusione o da esposizione a nefrotossine. Le zone del rene maggiormente suscettibili a un danno da ipoperfusione renale prolungata sono il terzo segmento del tubulo prossimale e la regione del braccio spesso ascendente dell'ansa di Henle in prossimità della midollare; entrambe queste porzioni del tubulo renale hanno un elevato fabbisogno energetico dovuto ad un metabolismo prevalentemente aerobico. Nell'evenienza di ipoperfusione prolungata, il danno può andare da una modesta lesione delle cellule tubulari fino alla loro morte. Quando interviene la necrosi cellulare, i detriti cellulari possono accumularsi nei tubuli bloccando ulteriormente il flusso della preurina. Le cause vascolari di AKI renale o intrinseca comprendono i processi microangiopatici (sindrome emolitico uremica e porpora trombotica trombocitopenica) e le vasculiti sistemiche con interessano i vasi di calibro maggiore. La nefrite interstiziale acuta si verifica dopo l'esposizione a un agente tossico, come alcuni farmaci, tipo antibiotici, inibitori della pompa protonica, FANS e diuretici. I segni e i sintomi possono svilupparsi 3-5 giorni dopo una seconda esposizione e fino a settimane o mesi dopo la prima esposizione.

La nefrite interstiziale da farmaci rappresenta il 27% dei casi di AKI che si osservano durante l'ospedalizzazione e nel 40% è dovuta ad antibiotici (11). Numerosissimi antibiotici possono dare un danno tubulo interstiziale acuto su base immunomediato/allergico. Gli antibiotici che danno più frequentemente questo tipo di danno sono i beta lattamici (penicilline naturali o sintetiche, cefalosporine), i carbapenemici, i monobactami, i chinolonici, glicopeptidi, linezolid, macrolidi, nitrofurantoina, cotrimoxazolo, sulfamidici, rifampicina e antimicobatterici. I meccanismi che portano alla nefrite tubulo-interstiziale acuta possono essere così riassunti: a) il farmaco può mimare un antigene normalmente presente nella membrana basale tubulare o nell'interstizio b) il farmaco, o parte di esso, può legarsi a una normale componente della membrana basale tubulare e agire come un aptene c) il farmaco può legarsi alla membrana basale tubulare o depositarsi nell'interstizio e agire come antigene d) il farmaco può indurre la produzione di anticorpi che si depositano nell'interstizio come complessi immuni circolanti (12).

Studi sperimentali ed evidenze negli esseri umani indicano che l'immunità cellulo-mediata gioca il principale ruolo patogenetico. Gli infiltrati cellulari infiammatori che caratterizzano la nefrite tubulo-interstiziale acuta indotta da farmaci sono composti principalmente da linfociti T e macrofagi, una potente fonte di citochine che aumentano la produzione di matrice extracellulare e il numero di fibroblasti interstiziali e inducono un'amplificazione del processo. Particolarmente determinante per l'esito finale della funzione renale è la rapida trasformazione di queste lesioni infiammatorie in un processo distruttivo di fibrogenesi che può essere rilevato solo dopo alcuni giorni dal processo acuto (13). Clinicamente, tutti i pazienti presentano un peggioramento acuto della funzione renale che, in una percentuale significativa di casi, può necessitare della terapia sostitutiva mediante dialisi (40% dei casi); l'insufficienza renale può essere asintomatica o accompagnata da alcuni riscontri clinici o di laboratorio che, quando presenti, sono molto preziosi per orientare la diagnosi: febbre (36% dei casi), rash cutaneo maculo-papulare (22%), artralgie (45%) ed eosinofilia (35%) (14, 15). Una percentuale significativa di pazienti, che va dal 30 al 70%, non recupera la funzione renale di base dopo la sospensione dell'agente causale. La nefropatia tubulo-interstiziale acuta da farmaci è relativamente comune, mentre la sua controparte granulomatosa è una condizione rara e la patogenesi è poco conosciuta, anche se il meccanismo che porta alla formazione dei granulomi è riconducibile a meccanismi immunologici di ipersensibilità ritardata. Sono stati riportati casi di nefrite tubulo-interstiziale

granulomatosa secondari all'impiego di: ampicillina, penicillina, amoxicillina, cefalotina, eritrocina, spiramicina, cotrimoxazolo, rifampicina, oxacillina, polimixina, nitrofurantoina, vancomicina, levofloxacina, ciprofloxacina e claritromicina (12, 16,17). La levofloxacina e la ciprofloxacina possono causare forme di vasculite granulomatosa e non, in alcuni casi associata a nefrite tubulo-interstiziale acuta (18, 19,20).

AKI POSTRENALE

L'AKI postrenale è la conseguenza di processi ostruttivi che bloccano il flusso urinario. Situazioni acquisite di ostruzione delle vie urinarie sono quelle derivanti dalla presenza di masse locali (ostruzione ureterale bilaterale da parte di un tumore), di calcoli renali bilaterali o monolaterali in presenza di un solo rene o coaguli e calcoli in vescica o in ureterei pazienti identificati come a rischio si potrebbero sospendere o correggere i dosaggi dei farmaci nefrotossici per cercare di prevenire lo sviluppo dell'AKI renale.

4. NEFROTOSSICITA' DA FARMACI

Nell'insufficienza renale indotta da sostanze esogene sono implicati farmaci di diverse classi terapeutiche. I farmaci principalmente associati con l'insufficienza renale funzionale includono oltre ai diuretici, i FANS, i sartani e gli ACE-inibitori che agiscono inibendo l'autoregolazione vascolare renale.

I farmaci principalmente associati ad insufficienza renale organica includono gli antibiotici (inclusi gli aminoglicosidi), gli antivirali, i farmaci citotossici, gli immunosoppressori e i mezzi di contrasto. I pazienti con preesistenti danni renali d'organo, come gli anziani e i pazienti con diabete o insufficienza renale sono più sensibili alla nefrotossicità dei farmaci. La combinazione di più farmaci nefrotossici aumenta il rischio di insufficienza renale. L'insufficienza renale funzionale è generalmente reversibile con la sospensione del farmaco ma nei pazienti critici possono determinarsi gravi conseguenze. Per i pazienti emodinamicamente instabili in terapia intensiva è particolarmente importante il controllo dei flussi ematici con un attento controllo dello stato di idratazione e l'utilizzo di farmaci vasoattivi. Queste manovre terapeutiche possono essere realizzate con il ricorso alla reintegrazione dei liquidi, con l'utilizzo di vasodilatatori e di vasopressori sistemici che reindirizzano il flusso sanguigno ai reni ed ancora con l'uso di farmaci inotropi che aumentano la gittata cardiaca. Viceversa, devono essere evitati gli agenti che compromettono l'autoregolazione critica del flusso ematico renale, come i FANS, ACE-inibitori, antagonisti del recettore angiotensina (ARB). Tutte queste azioni terapeutiche, come

dimostrato in letteratura possono portare ad una riduzione impressionante, di circa 88,5%, dell'incidenza di AKI (21). Nei pazienti con AKI la clearance dei farmaci eliminati per via renale si riduce e pertanto è indispensabile una valutazione quotidiana della dose dei farmaci prescritti per evitare sovradosaggi. Nelle fasi iniziali delle condizioni che possono evolvere in AKI la stima della funzionalità renale del paziente può portare ad una valutazione in eccesso della stessa, in quanto i valori della creatinemia possono riferirsi a condizioni precedenti e non di quel preciso momento e pertanto è necessario un attento giudizio clinico. Quotidianamente è necessario valutare l'appropriatezza della somministrazione di farmaci nefrotossici, considerare le alternative e, se possibile, monitorizzarne i livelli ematici quando le sostanze nefrotossiche non sono evitabili. In corso di trattamento dialitico sostitutivo particolare attenzione va posta alla giusta posologia di molti farmaci, poiché alcuni possono essere dializzati ed altri invece possono accumularsi non essendo dializzati. È importante gestire la correzione dei dosaggi dei farmaci con un approccio di squadra che coinvolga nefrologi e farmacisti specializzati. Nella prescrizione di un farmaco in corso di AKI è necessario valutare la funzione renale e, in base ad essa, definire la posologia più opportuna da somministrare. L'indice di funzionalità renale più attendibile è la clearance della creatinina (Clcr), che può essere misurata mediante raccolta delle urine delle 24h (cosa che in corso di AKI anurica non è possibile) oppure può essere calcolata a partire dalla determinazione della creatinina plasmatica mediante l'uso di varie formule validate una delle quali è la formula di Cockcroft e Gault:

$$\text{Clcr (ml/min.)} = (140 - \text{età}) \times (\text{peso ideale}^*) / 72 / \text{creatinemia} \times 0,85 \text{ nel sesso femminile.}$$

(*Peso ideale = 50 kg (M) o 45,5 kg (F) + 2,3 kg ogni 2,54 cm oltre 152,4 cm di altezza).

Nel paziente con riduzione della funzione renale i livelli ematici efficaci e non tossici possono essere mantenuti o riducendo le dosi e lasciando inalterato il ritmo di somministrazione oppure allungando l'intervallo tra le dosi. In realtà non c'è una regola precisa per scegliere l'uno o l'altro metodo. Per quanto riguarda gli antibiotici la riduzione della dose si adopera più frequentemente per gli antibiotici che devono avere livelli ematici costanti poiché sono batteriostatici, mentre l'allungamento dell'intervallo è da ritenersi più idoneo per gli antibiotici battericidi così da raggiungere immediatamente alte concentrazioni ematiche che possano agire distruggendo i germi. Gli antibiotici sono una causa relativamente comune di tossicità renale; circa l'11% degli episodi di insufficienza renale acuta che insorgono in ospedale è dovuto all'impiego di antibiotici (22). Sebbene l'insufficienza renale sia spesso reversibile se il farmaco incriminato viene interrotto, essa può determinare

aumento della mortalità e dei costi per i molteplici provvedimenti da utilizzare e per il prolungamento della degenza(23). Anche alcuni disturbi metabolici presenti nel paziente, quali ipopotassiemia, ipomagnesiemia ed ipocalcemia possono aumentare il rischio di tossicità da antibiotici come può accadere per gli aminoglicosidi.

Modificazioni del pH urinario possono determinare precipitazione intratubulare di cristalli di antibiotici o di loro metaboliti con conseguente danno renale (24). Inoltre, la presenza in alcuni pazienti di geni di risposta immune con caratteristiche particolari può dare origine a un processo T cellulare mediato che determina nefrite tubulo-interstiziale acuta (25). Infine, mutazioni con perdita di funzione delle proteine di trasporto apicale delle cellule tubulari e mutazioni in chinasi che regolano proteine di trasporto possono portare a una ridotta eliminazione con accumulo intracellulare dei farmaci con conseguente tossicità (26). Numerosi sono i fattori che rendono il parenchima renale particolarmente esposto al danno da antibiotici:

1. Il flusso di sangue a livello renale è pari a circa il 25% della gittata cardiaca e questo giustifica l'elevata esposizione del rene ai farmaci;
2. molte cellule renali lavorano in un ambiente ipossico a causa dell'elevato metabolismo richiesto per trasportare i vari soluti e ciò aumenta la sensibilità cellulare al danno indotto da farmaci;
3. la biotrasformazione renale di alcuni antibiotici e la produzione di radicali dell'ossigeno determinano stress ossidativo;
4. la midollare è esposta a concentrazioni molto elevate di farmaci a causa del potere di concentrazione del rene;
5. le cellule del tubulo prossimale sono esposte a concentrazioni intracellulari elevate di farmaci per alterazioni dei meccanismi di trasporto intracellulare di tipo apicale (vedi gli aminoglicosidi) o basolaterale (vedi il trimetoprim e i beta -lattamici) con accumulo di sostanze tossiche e danno cellulare con successiva apoptosi e necrosi (26);
6. antibiotici insolubili a determinati pH possono cristallizzare nei tubuli renali e determinare insufficienza renale acuta da ostruzione tubulare;
7. la carica positiva di alcuni farmaci può determinare un legame con le cariche negative dei fosfolipidi di membrana ed aumentarne la tossicità come nel caso degli aminoglicosidi che risultano più tossici quanto più sono caricati positivamente; (la neomicina risulta più tossica dell'amikacina proprio per questo motivo) (27);
8. l'impiego combinato di più farmaci nefrotossici aumenta la tossicità renale.

Il danno renale da antibiotici può manifestarsi in tutti i comparti del parenchima renale determinando sindromi cliniche molto diverse fra loro.

Raramente gli antibiotici determinano danno vascolare con sviluppo di vasculiti e angioiti da ipersensibilità e conseguente sindrome nefritica acuta (ciprofloxacina, levofloxacina). Molto più frequentemente il bersaglio degli antibiotici nefrotossici è il tubulo renale lungo tutto il suo decorso. Clinicamente il danno tubulare può manifestarsi con insufficienza renale acuta dovuta a necrosi tubulare acuta (aminoglicosidi, cefaloridina, streptozocina, chinolonici) o nefropatia da deposizione di cristalli (ciprofloxacina, amoxicillina e sulfadiazina); frequenti nei pazienti trattati con aminoglicosidi sono anche le tubulopatie che si manifestano con acidosi tubulare renale prossimale o distale, sindrome di Fanconi e perdita di sodio o di potassio. Altre cause di insufficienza renale acuta da antibiotici sono da ricondurre alla comparsa di nefrite tubulo-interstiziale acuta dovuta a meccanismi immunoallergici (penicillina, meticillina, ampicillina, rifampicina, sulfonamidi, cefalosporine, ciprofloxacina, claritromicina, nitrofurantoina, vancomicina, cotrimoxazolo, ecc.) o a glomerulonefriti (rifampicina, ampicillina, penicillina). L'insufficienza renale si manifesta usualmente ad almeno 5-7 giorni dall'inizio della terapia e migliora sovente in modo completo dopo la sospensione del farmaco nella maggioranza dei pazienti. Verranno esaminate le principali classi di farmaci che determinano nefrotossicità.

Aminoglicosidi

Il 20% circa dei pazienti (sia adulti che bambini) sottoposti a terapia con aminoglicosidi presenta nefrotossicità (29). Questa percentuale raggiunge il 58% quando vengono considerati i pazienti ricoverati in unità intensiva; la presenza di insufficienza renale acuta condiziona in modo significativo anche la sopravvivenza (31).

L'effetto nefrotossico della gentamicina è direttamente correlato alla durata del trattamento, con una diminuzione stimata della clearance della creatinina endogena dello 0.5% per giorno di trattamento (28).

Recentemente è comparso in letteratura un lavoro che ha cercato di chiarire in modo completo il meccanismo con cui gli aminoglicosidi determinano nefrotossicità (31). Le cellule tubulari sono in grado di trasportare gli aminoglicosidi mediante endocitosi attraverso la membrana apicale. Gli aminoglicosidi si legano ai fosfolipidi di membrana e, alterandone turnover e metabolismo, determinano fosfolipidosi e conseguente morte cellulare. Inoltre, si accumulano nei lisosomi e nel reticolo endoplasmatico dove, quando raggiungono una certa concentrazione, portano a rottura della membrana con conseguente liberazione nel citosol del farmaco stesso e di catepsine e conseguente apoptosi e morte cellulare e sono inoltre in grado di inibire molti trasportatori di membrana con conseguente deficit di riassorbimento di calcio, magnesio, sodio e potassio. Infine attivano il Calcium Sensing Receptor (CaSR) con aumento del calcio intracellulare ed ampliamento della morte cellulare.

Lo spargimento di tessuti e residui cellulari nel lume tubulare porta a ostruzione e riduce la funzione escretoria dei nefroni colpiti. Inoltre, l'aumentata pressione idrostatica all'interno del tubulo e nella capsula di Bowman riduce il gradiente di pressione di filtrazione, quindi, la velocità di filtrazione glomerulare (GFR). Tuttavia, la sola ostruzione tubulare non giustifica la riduzione del filtrato nei casi più lievi o nelle prime fasi del danno. Gli aminoglicosidi hanno infatti effetti diretti anche a livello glomerulare: producono contrazione e proliferazione mesangiale e, legandosi alle cariche negative della barriera di filtrazione, determinano proteinuria. A livello vascolare determinano vasocostrizione dell'arteriola afferente con conseguente diminuzione del flusso e del filtrato glomerulare. Il peggioramento successivo della funzione renale viene allora spiegato dai meccanismi di ostruzione tubulare e contrazione mesangiale e vascolare. Contemporaneamente si innesca un processo infiammatorio scatenato da detriti cellulari e sostanze intracellulari che amplifica il danno. Oltre a uno stretto monitoraggio, alla corretta idratazione del paziente e all'uso del trattamento dialitico in caso di necessità, non ci sono strumenti terapeutici a disposizione per prevenire o diminuire la nefrotossicità degli aminoglicosidi.

Glicopeptidi

La nefrotossicità da vancomicina è relativamente poco frequente (0-5% dei pazienti trattati) se utilizzata alle dosi di 1 g ogni 12 ore (32). Nelle infezioni da Stafilococchi meticillino resistenti (MRSA) (Multidrug Resistant Staphylococcus Aureus) vengono utilizzate dosi di vancomicina superiori rispetto a quelle approvate. I dati disponibili indicano che il mantenimento di valori minimi più elevati sia associato a un maggiore rischio di nefrotossicità, ma soprattutto che questi si verificano durante trattamenti prolungati. Il rischio di nefrotossicità da vancomicina è minimo nei pazienti senza fattori di rischio (34). L'incidenza di nefrotossicità varia quindi dal 2-5% al 30-40% a seconda delle dosi impiegate e dei livelli minimi che si vogliono mantenere (33). Sia la modalità di somministrazione intermittente che la modalità di somministrazione continua di vancomicina sono associate a deterioramento della funzionalità renale (34). Il danno renale si manifesta a 4-8 giorni dall'inizio della terapia. Spesso il grado di disfunzione renale è modesto con una riduzione del 35-45% della clearance della creatinina rispetto al basale. In più del 70% dei pazienti il danno renale è completamente reversibile. L'analisi dei trial evidenzia che l'incidenza di

nefrotossicità risulta significativamente meno frequente nei pazienti trattati con teicoplanina rispetto a quelli trattati con vancomicina(35).

Antibiotici β -lattamici

Gli antibiotici β -lattamici causano soprattutto nefrite tubulo-interstiziale acuta ma, più raramente, determinano tossicità acuta con necrosi tubulare a livello del tubulo prossimale; questo meccanismo di tossicità è raro con le penicilline e le cefalosporine, ma è maggiore con l'impiego di carbapenemi. Differenze nel trasporto dal sangue all'interno della cellula tubulare prossimale e nel passaggio dalla cellula al lume tubulare dei diversi β -lattamici determinano un'ampia variazione della concentrazione intracellulare di antibiotico e, quindi, diversa tossicità; elevati e prolungati livelli intracellulari di alcuni β -lattamici sono responsabili di tossicità per acilazione e inattivazione di proteine della membrana mitocondriale o per perossidazione lipidica (36). La nefrite tubulo-interstiziale acuta (danno renale immunomediato) rappresenta l'1- 3% di tutte le biopsie renali. Quando l'analisi è ristretta a pazienti con insufficienza renale acuta, giunge a rappresentare il 15-27% delle lesioni.

Rifampicina

La rifampicina può causare danno renale acuto con quattro meccanismi diversi: necrosi tubulare acuta, glomerulonefrite rapidamente progressiva, nefrite interstiziale acuta e proteinuria da catene leggere. I pazienti con necrosi tubulare acuta sviluppano una reazione fulminante con sintomi sistemici quali febbre, brividi, mialgie, vertigini, nausea, vomito, diarrea e dolore addominale e lombare. Sono spesso presenti anemia da emolisi intravascolare e trombocitopenia. L'insufficienza renale è, di solito, oligoanurica e richiede la dialisi. Il riscontro di anticorpi rifampicina dipendenti si limita a questo sottogruppo di pazienti. Questo primo tipo di reazione è caratteristico dei pazienti che seguono un regime intermittente o nei quali il trattamento con rifampicina è stato temporaneamente interrotto. Gli altri tipi di insufficienza renale da rifampicina si verificano durante i primi mesi di trattamento continuo e la ricerca di anticorpi rifampicina-dipendenti è sempre negativa (37)

Polimixine

Le polimixine sono antibiotici con una forte azione contro batteri gram-negativi. Tra il 1970 e il 1980, con l'avvento di composti meno tossici, questi antibiotici sono caduti in disuso. L'emergere di ceppi batterici gram-negativi multiresistenti, soprattutto nei pazienti in terapia intensiva, e l'assenza di nuovi antimicrobici efficaci contro questi agenti patogeni, hanno rinnovato, negli ultimi anni, l'interesse nei confronti delle polimixine. Il principale effetto negativo di questa classe di antibiotici è la nefrotossicità. Attualmente, solo le polimixine B ed E (colistina) vengono utilizzate nella pratica clinica. Un recente lavoro riporta un'incidenza di nefrotossicità superiore al 20% in pazienti trattati con almeno 3 dosi di polimixina B (38). Le polimixine sono antibiotici anfipatici e agiscono principalmente sulle membrane esterne e citoplasmatiche, con azione simile a quella di semplici detergenti cationici. Si legano a componenti dell'involucro cellulare spostando, in modo competitivo, il calcio e il magnesio, che agiscono come stabilizzatori di membrana, con conseguente rottura della membrana e perdita di contenuti cellulari, uccidendo, così, il batterio. Il meccanismo di danno renale ricorda l'effetto dell'antibiotico sulla membrana esterna dei batteri. È, inoltre, stata riportata la comparsa di nefrite interstiziale acuta dovuta a ipersensibilità dopo l'impiego di questa categoria di antibiotici (39).

Sulfamidici

La nefrotossicità dei sulfamidici è dovuta, nella maggior parte dei casi, ad ostruzione tubulare e meno frequentemente a NIA (nefrite interstiziale acuta). Infatti, i sulfamidici ed in particolare il sulfatiazolo e la sulfadiazina sono insolubili nelle urine acide e possono precipitare a livello del tubulo e del parenchima renale con formazione di cristalli, che provocano ostruzione delle vie urinarie. Con questi vecchi sulfamidici era quindi necessario assicurarsi che i pazienti assumessero una quantità di liquidi adeguata per produrre almeno 1200 ml di urine al giorno e una quantità di bicarbonato di sodio adeguata per alcalinizzare le urine. L'incidenza di nefrotossicità da sulfamidici è, oggi, molto bassa grazie all'uso dei nuovi sulfamidici che sono più solubili. Attualmente i sulfamidici sono usati quasi esclusivamente in combinazione con il trimetoprim: l'associazione trimetoprim-sulfametossazolo (cotrimossazolo) ha un ruolo importante nella terapia delle infezioni di diverse sedi corporee, soprattutto vie urinarie e prostata, e nella profilassi e terapia della polmonite da *Pneumocystis carinii* in pazienti immunodepressi. La nefrotossicità del cotrimossazolo è scarsa, e dipendente dalla componente sulfamidica. Questo effetto è riconducibile all'azione del trimetoprim che compete, a livello tubulare, con la secrezione della

creatinina. La dose del cotrimossazolo va ridotta del 50% nei pazienti con Clcr tra 15 e 30 ml/min. Il suo uso non è raccomandato nei pazienti con Clcr < 15 ml/min. La emodialisi aumenta la clearance del cotrimossazolo, per cui è richiesta una dose supplementare post-dialisi.(40)

Antibiotici/antimicotici

Amfotericina B.

Il danno renale è il più significativo tra gli effetti tossici ritardati, infatti una ridotta funzionalità renale è presente in tutti i pazienti trattati con dosi terapeutiche di anfotericina B. Uno dei danni reversibili a livello renale è associato a vasocostrizione dell'arteriola afferente renale, il danno irreversibile renale invece deriva dalla disfunzione del tubulo renale stesso. La tossicità renale è generalmente accompagnata da acidosi tubulare associata a una perdita severa di potassio e magnesio. Il danno renale può essere ridotto attraverso somministrazione di sodio; infatti è pratica comune somministrare infusioni di soluzione fisiologica associata ad anfotericina B. (41)

Antivirali

I meccanismi patogenetici alla base della nefrotossicità dei farmaci antivirali sono diversi e includono: a) interazione con le proteine di trasporto a livello della cellula tubulare; b) citotossicità secondaria ad accumulo intracellulare; c) lesione dei mitocondri; d) ridotta solubilità del farmaco al pH urinario.

I farmaci antivirali ed in particolare i nucleosidi inibitori della transcriptasi inversa (NRTIs), vengono eliminati a livello renale sia per filtrazione glomerulare che per secrezione a livello del tubulo prossimale. In quest'ultima sede esistono specifici trasportatori a livello della membrana basocellulare che consentono ai farmaci di entrare nella cellula e altri a livello della membrana luminale che ne consentono l'escrezione nel lume tubulare. I singoli trasportatori sono determinati geneticamente e questo spiega la diversa risposta dei pazienti alla somministrazione di dosi simili e la diversa suscettibilità individuale alla tossicità renale (42-43). Un'elevata concentrazione di farmaco all'interno della cellula tubulare può avere effetti citotossici e portare a necrosi della cellula. Questo evento è, di solito, legato alla somministrazione di un dosaggio elevato del farmaco, per esempio in presenza di una riduzione della funzionalità renale sottovalutata o di fattori che possono concorrere a esaltare la nefrotossicità, come la disidratazione o la contemporanea somministrazione di altre sostanze nefrotossiche. Un'elevata concentrazione intracellulare di farmaci antivirali si può verificare anche con dosaggi adeguati e in assenza di altri fattori favorenti, se lo schema terapeutico prevede la contemporanea

somministrazione di farmaci che utilizzano gli stessi trasportatori per l'ingresso nella cellula (tenofovir), con conseguente aumento del rischio di alterazioni renali.

Un altro meccanismo lesivo dei farmaci antivirali è rappresentato dalla tossicità mitocondriale. La citopatia mitocondriale è causata dagli inibitori della transcriptasi inversa che bloccano anche la DNA polimerasi γ , responsabile della replicazione del DNA mitocondriale. Il deficit enzimatico che ne deriva comporta un'alterazione della fosforilazione ossidativa con accumulo intracellulare di lipidi e produzione di lattato dalla respirazione anaerobica. La precipitazione di cristalli a livello renale è stata riportata con acyclovir e indinavir, entrambi scarsamente solubili al pH urinario normale e, generalmente, è favorita dalla presenza di disidratazione e dalla conseguente riduzione del flusso urinario. La precipitazione intratubulare può portare a insufficienza renale acuta, descritta nel 10-40% dei pazienti trattati con acyclovir, con persistenza di insufficienza renale in circa un quarto dei pazienti (44)

FANS (Farmaci antinfiammatori non steroidei)

I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) così come gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), possono causare un'insufficienza renale su base emodinamica. In questo caso il rischio di comparsa di insufficienza renale acuta è legato alle caratteristiche del paziente, perché i soggetti maggiormente predisposti sono gli anziani o i pazienti con ipovolemia assoluta (come ad esempio da eccesso di diuretici) o relativa (da insufficienza cardiaca), specie se la somministrazione del farmaco è associata ad un'importante riduzione della pressione arteriosa sistemica.

In condizioni normali le prostaglandine (PG) renali non giocano un ruolo di rilievo nel mantenimento del flusso renale, ma nei soggetti anziani o nei pazienti ipovolemici, le PG vasodilatanti sintetizzate dal rene (PGE2 e PGI2) sono importanti nel mantenere il flusso della midollare renale, modulando a livello dell'arteriola afferente e dei vasa recta l'effetto vasocostrittore dell'angiotensina.

Il blocco della ciclossigenasi (COX) da parte dei FANS può portare all'inibizione di questo meccanismo, ridurre il flusso renale e causare un aumento della ritenzione di sodio. Nel 5% della popolazione generale, la somministrazione di FANS è associata ad aumento del peso corporeo, con comparsa di edemi declivi. Questo effetto si manifesta clinicamente con una riduzione della risposta di circa il 15-20% ai diuretici dell'ansa. Nelle condizioni cliniche dove il flusso renale diviene dipendente dalla sintesi di PG, la somministrazione di FANS può causare una brusca riduzione della perfusione renale e nei casi più gravi si arriva alla comparsa di insufficienza renale acuta. Questa può manifestarsi, nel paziente predisposto, anche per una singola assunzione del FANS e di solito è dose-dipendente(45). Il rischio è tanto maggiore quanto più lunga è l'emivita del farmaco impiegato, perché una lunga emivita

comporta un mancato recupero della funzione renale al momento della somministrazione della dose seguente.

Era stato prospettato che alcuni FANS, in particolare gli inibitori della COX-2, potessero avere minori effetti renali, ma studi recenti indicano che la COX-2 contribuisce in maniera importante alla sintesi di PGE₂ e PGI₂ a livello della midollare renale e che i farmaci COX2 selettivi hanno effetti sull'emodinamica renale e sulla omeostasi del sodio simili a quelli degli altri FANS (15, 46). Quindi tutti i FANS condividono un potenziale effetto avverso sull'emodinamica renale nei pazienti con ipovolemia efficace o assoluta e per questo la somministrazione di un FANS ad un paziente a rischio deve essere sempre accompagnata da un controllo della funzione renale. Il pronto riconoscimento della sindrome e l'interruzione del farmaco responsabile portano di solito, specie nel caso delle forme acute, ad un buon recupero della funzione renale.

Farmaci antipertensivi

Nei pazienti con funzione renale normale, la terapia dell'ipertensione in genere non determina variazioni dei livelli di creatinina, mentre nei pazienti ipertesi con insufficienza renale cronica (IRC) non è infrequente osservare un aumento della creatinina quando si riducono troppo velocemente i valori di pressione arteriosa. Per il trattamento di un'ipertensione non complicata i diuretici tiazidici sono farmaci di prima linea, ma non sono raccomandati se i livelli di creatinina sierica sono superiori a 2,5 mg/dL o se la clearance della creatinina è inferiore a 30 mL/min(47). I diuretici dell'ansa sono più spesso usati per trattare l'ipertensione non complicata in pazienti con IRC (52). Sebbene l'aggiunta di antagonisti dell'aldosterone (es. spironolattone, eplerenone) abbia dimostrato di ridurre la mortalità in pazienti con scompenso cardiaco grave(50), i diuretici risparmiatori di potassio e gli antagonisti dell'aldosterone dovrebbero essere evitati in pazienti con IRC grave poiché il loro intrinseco meccanismo d'azione porta ad un ulteriore incremento dei livelli di potassio e ad un aumento dell'acidosi metabolica che accompagna l'IRC (49,50). Gli ACE-inibitori ed i sartani rappresentano la prima scelta come agenti antipertensivi per i pazienti con diabete mellito di tipo 1 o 2 e proteinuria o malattia renale di recente insorgenza(48). Gli ACE-inibitori somministrati anche ad alte dosi nell'insufficienza cardiaca aumentano l'eliminazione renale di sodio e potenziano l'effetto dei diuretici. Infatti la somministrazione di ACE-inibitori riduce le resistenze post glomerulari e provoca un aumento del flusso renale con riduzione del riassorbimento passivo di sodio con conseguente riduzione della pressione arteriosa, della proteinuria. Gli ACE-inibitori ed i sartani determinano la dilatazione della arteriola afferente sia in pazienti con malattia renale cronica che in pazienti con normali livelli basali di creatinina sierica. Ciò può causare un calo acuto del GFR \geq 15% del valore basale con aumento

proporzionale della creatinina sierica nella prima settimana di terapia(53). Questo accade più comunemente in pazienti con scompenso cardiaco congestizio, in pazienti in terapia concomitante con diuretici o FANS e in pazienti che ricevono alte dosi di ACE-inibitori o sartani. Nella maggior parte dei pazienti gli ACE-inibitori ed i sartani possono essere continuati con sicurezza se l'aumento di creatinina sierica è inferiore al 30%. In genere i livelli tendono a tornare ai valori basali in 4-6 settimane. E' pratica comune sospendere l' ACE-inibitore ed il sartano quando i livelli di creatinina aumentano di più del 30% o se il potassio sierico è $\geq 5,6$ mEq/L (48). Per i loro effetti protettivi su cuore e reni nel lungo termine, un periodo di prova con un ACE-inibitore o un sartano è consigliato, ma i dosaggi dovrebbero essere attentamente valutati e seguiti con un monitoraggio settimanale della funzionalità renale e del potassio finché i valori non ritornano ai livelli basali. Ai pazienti trattati con diuretici deve essere consigliato di porre attenzione ad una brusca riduzione del peso corporeo, il segno più facilmente rilevabile di una dose eccessiva di diuretici. Altre condizioni di rischio, oltre all'uso concomitante di diuretici o di FANS, sono l'età avanzata, un'insufficienza renale preesistente e il diabete. Il trattamento cronico nella maggioranza dei pazienti è tollerato per anni, ma un'insufficienza renale acuta può comparire in occasione di malattie intercorrenti come influenza, polmonite, gastroenteriti, o quando le condizioni emodinamiche peggiorano. In questo caso i pazienti a rischio richiedono monitoraggio più stretto della creatinina per potere individuare il momento in cui è opportuna una sospensione temporanea del trattamento. L'insufficienza renale acuta di tipo prerenale da ACE-inibitori è infatti di solito reversibile con la sospensione temporanea della terapia e la reintegrazione di liquidi. I beta bloccanti idrofili (es. atenololo, bisoprololo, nadololo, acebutololo) sono eliminati per via renale e quindi sono necessari aggiustamenti di dose in pazienti con IRC. Invece, i beta-bloccanti metabolizzati dal fegato (metoprololo tartrato, metoprololo succinato, propranololo e labetalolo) non richiedono aggiustamenti di dose. Allo stesso modo e per lo stesso motivo non richiedono aggiustamenti della dose la clonidina e gli alfa-bloccanti(47). L'impiego dei calcioantagonisti diidropiridinici, in pazienti con insufficienza renale, determina solitamente un accumulo di soli metaboliti inerti, ma ciò non vale per tutti i calcioantagonisti; infatti, alcuni (tra cui i più noti sono Nicardipina, Nimodipina, Nitrendipina e Lercanidipina) richiedono una riduzione della dose poiché si accumulano. Fa eccezione la Lercanidipina che richiede una modifica della dose solo per GFR (clearance della creatinina) < 10 ml./min(49).

Diuretici.

Recenti studi osservazionali documentano che la prevalenza di utilizzo di diuretici in caso di AKI avviene nel 59–70% dei casi. Il loro utilizzo è dettato da varie ragioni:

1) i pazienti oligurici hanno una prognosi peggiore rispetto a quelli non oligurici, pertanto, i diuretici vengono utilizzati nel tentativo di sbloccare la diuresi

2) i diuretici dell'ansa avrebbero, almeno in vitro, proprietà reno-protettive. Infatti, essi riducono il consumo d'ossigeno delle cellule tubulari della midollare esterna (53), proteggono il rene dall'ischemia dell'ipoperfusione, aiutano a smaltire i detriti cellulari dei tubuli quando determinano diuresi, inibiscono la degradazione delle prostaglandine e quindi migliorano la vasocostrizione renale (55)

3) lo sblocco della diuresi consente di gestire al meglio la terapia infusionale.

A fronte di queste supposizioni va detto che non vi sono evidenze scientifiche che l'uso dei diuretici al fine di prevenire o trattare l'AKI sia utile, in termini di nefroprotezione. I diuretici dell'ansa andrebbero somministrati in infusione endovenosa continua. La furosemide agisce inibendo il cotrasportatore Sodio-Cloro-Potassio (Na-2ClK), espresso sulla superficie apicale del tratto ascendente spesso dell'ansa di Henle inibendo circa il 25% del riassorbimento di sodio a questo livello. La sua emivita è relativamente breve (30'-120') e pertanto, se non si riducono gli intervalli di somministrazione, tra una somministrazione e l'altra si ha un rebound di attività del cotrasportatore con successiva ritenzione salina post diuretico. (54) L'acido Etacrinico presenta lo stesso meccanismo d'azione della furosemide. Esso ha tuttavia il vantaggio di avere un'emivita più lunga (1h-4h) ed ha un'azione più rapida. Pertanto il rischio di ritenzione salina post terapia è minore. In molti casi, per le sue caratteristiche, l'acido Etacrinico risulta più efficace della Furosemide e può essere utilizzato come terapia di combinazione. (53)

Tiazidici

Un altro meccanismo di refrattarietà alla terapia diuretica è dovuto al riassorbimento compensatorio di sodio, sfuggito al Na-2Cl-K da parte del cotrasportatore sodio-cloro del tubulo distale (NCC). Questo cotrasportatore sodio-cloro del tubulo distale è inibito dai diuretici tiazidici. Un metodo quindi per bypassare la ridotta efficacia alla furosemide è quello di associarle un tiazidico. L'unico problema è che mediamente i tiazidici non funzionano per un filtrato per un filtrato <30 ml/min.(53). Nei pazienti trattati con terapie antipertensive combinate vanno monitorati i livelli di potassio. Nei pazienti senza insufficienza renale trattati con diuretici tiazidici si può osservare ipopotassiemia, mentre nei pazienti con insufficienza renale trattati con farmaci che

bloccano il sistema RAA va considerato il rischio di iperpotassiemia, in particolare se si associano antialdosteronici ad ACE-inibitori e/o ARA2. L'ipopotassiemia da tiazidico o diuretico dell'ansa può essere contrastata dall'associazione di un diuretico risparmiatore di potassio o di un antialdosteronico. Viceversa, l'iperpotassiemia da blocco del sistema RAA nell'insufficienza renale può essere mitigata dall'uso di un diuretico dell'ansa o dal metolazone. In pazienti selezionati, è possibile utilizzare resine chelanti del potassio (sodio polistirensulfonato) senza rinunciare all'effetto antiproteinurico dei farmaci antagonisti del sistema RAA. I diuretici possono anche indurre iposodiemia, temibile perché può associarsi a ipovolemia e peggioramento della funzione renale.

Immunosoppressori

I pazienti con trapianto d'organo solido sono a rischio di sviluppo di AKI a causa dell'uso di farmaci dal comprovato effetto nefrotossico come gli inibitori delle calcineurine (CNI). I farmaci immunosoppressori sono in grado di ridurre la risposta immunitaria del paziente e di contrastare i meccanismi responsabili del danno renale che nelle glomerulonefriti è caratterizzato prevalentemente da un' infiammazione dei glomeruli. (56) I CNI, infatti, possono favorire alterazioni vascolari per vasocostrizione delle arteriole afferenti, aumento dei fattori vasocostrittori (endotelina, trombossano) con attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAA) per mezzo della stimolazione delle cellule iuxtaglomerulari, riduzione dei vasodilatatori (prostaciclina, prostaglandine, Ossido Nitrico) e produzione di radicali liberi dell'ossigeno (57). Il ruolo degli agenti vasocostrittori nel peggioramento funzionale renale acuto in corso di CNI è stato dimostrato dal miglioramento funzionale renale in animali da esperimento trattati con CNI stessi e con anticorpi anti-endotelina. Inoltre, i CNI possono stimolare il sistema nervoso simpatico con ulteriore vasocostrizione e riduzione del GFR (57). Sui tubuli, l'effetto nefrotossico dei CNI è stato associato a vacuolizzazione isometrica del citoplasma come risultato di un allargamento del reticolo endoplasmatico e di un aumento dei lisosomi: spesso, infatti, sono messi in evidenza dei corpi inclusi rappresentati da mitocondri di maggiori dimensioni e lisosomi. Attraverso l'accumulo di p53, i CNI possono inibire il ciclo cellulare delle cellule epiteliali tubulari (57). La ridotta espressione di un isoenzima del citocromo P epatico chiamato CYP3A5 presente anche a livello tubulare soprattutto prossimale può essere un ulteriore fattore di rischio per lo sviluppo di nefrotossicità da CNI,

verosimilmente associata ad minore capacità di eliminazione delle sostanze tossiche Il coinvolgimento tubulare prossimale in corso di CNI è stato confermato dall'incremento nella concentrazione urinaria di proteine quali retinol binding protein (RBP) o alcuni enzimi lisosomiali in corso di terapia con questi farmaci (57). Infine, i CNI possono indurre anche lesioni tipiche della microangiopatia trombotica correlabili con l'effetto vasocostrittivo e pro-coagulante e il conseguente danno ischemico tissutale (57)

5. SISTEMA DI FARMACOVIGILANZA

Le segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse(ADR) costituiscono un'importante fonte di informazioni per le attività di farmacovigilanza, in quanto consentono di rilevare potenziali segnali di allarme relativi all'uso dei medicinali così da renderli più sicuri, a beneficio di tutti i pazienti. L'attuale normativa nazionale in materia di *farmacovigilanza* è stata modificata con l'adozione nel 2010, del Regolamento UE 1235/2010, la cui applicazione è operativa dal 2 luglio 2012. Con la nuova normativa cambia la definizione di reazione avversa intesa ora come *“Effetto nocivo e non voluto conseguente all'uso di un medicinale”*. Di fatto, con tale definizione, che è indipendente dal tipo di uso del medicinale, saranno oggetto di segnalazione le reazioni avverse, incluse anche quelle derivanti da errore terapeutico, abuso, misuse, uso off label, sovradosaggio ed esposizione professionale.

E' stato stimato(59) che il 5% di tutti gli accessi in ospedale sono dovuti a reazioni avverse (ADRs), che il 5% di tutti i pazienti già ricoverati in ospedale presenta una ADR, che le ADRs sono al quinto posto tra le cause di morte in ospedale. Pertanto, è importante promuovere e proteggere la salute pubblica riducendo il numero e la gravità delle ADRs e migliorando l'uso dei medicinali attraverso diversi tipi di intervento. L'Agenzia Italiana del Farmaco rende disponibile al pubblico un database per la raccolta, gestione ed analisi delle sospette ADRs che vengono registrate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF). E' previsto l'obbligo, per medici e operatori sanitari, di segnalare tutte le sospette reazioni avverse di cui vengano a conoscenza nell'ambito delle loro attività entro 2 giorni (36 ore nel caso di farmaci biologici).

Il responsabile di farmacovigilanza (figura prevista all'interno di ogni azienda sanitaria) deve inserire tali segnalazioni nella rete nazionale farmacovigilanza (RNF) entro 7 giorni. I dati confluiscono nel database europeo EudraVigilance, che raccoglie le segnalazioni di sospette ADRs provenienti da tutti gli Stati Membri, entro 15 giorni per le segnalazioni gravi ed entro 90 giorni per quelle non gravi.

La soglia di valutazione delle reazioni avverse da farmaci (ADR) risulta diversa rispetto ad altri ambiti e molti effetti avversi sono così prevedibili da non essere neppure considerati tali. La metodologia per l'identificazione ed il processo di

gestione del segnale sono stati definiti nel Regolamento di Esecuzione (UE) 520/2012 del 19 giugno 2012 relativo allo svolgimento delle attività di farmacovigilanza previste dal Regolamento (CE)n.726/2004.

6. OBIETTIVI DEL PRESENTE LAVORO.

Obiettivi primari: analizzare la nefrotossicità indotta dalle principali classi di farmaci presenti nel prontuario ospedaliero ISMETT(Istituto Mediterraneo per i Trapianti e le Terapie ad alta specializzazione) confrontando le informazioni presenti in letteratura con i dati provenienti dall'analisi statistica delle segnalazioni spontanee (ADR) di AKI indotto da farmaci riportate nel portale di farmacovigilanza RNF.

Obiettivi secondari: produrre un nuovo documento commentato dove vengano evidenziate (a) le classi di farmaci che determinano più frequentemente danno renale al fine di migliorare l'appropriatezza farmaceutica; (b) sensibilizzare i clinici ad un attento monitoraggio delle misure di nefroprotezione cui sottoporre i pazienti ad alto rischio di AKI; (c) rilevare le tossicità renali insorte durante i trattamenti farmacologici.

7. MATERIALI E METODI

Sono state valutate le schede tecniche riportate nel portale AIFA <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/> e i dati bibliografici relativi alla tossicità renale dei farmaci presenti nel prontuario ospedaliero ISMETT alla data del 31/12/2017. Dall'analisi di questi dati si è elaborato un elenco di farmaci per i quali risulta una comprovata nefrotossicità.(tab. V)

Per i farmaci presenti in quest'elenco sono state analizzate le segnalazioni riportate nel database della Rete Nazionale di Farmacovigilanza(RNF) indipendentemente dal nesso di causalità e della gravità.

Dei 338 farmaci analizzati e presenti nel prontuario ospedaliero ISMETT 141 principi attivi presentavano delle limitazioni nel loro utilizzo in pazienti con funzionalità renale compromessa o reazioni avverse e/o tossiche riguardanti l'apparato renale.

Per questi 141 farmaci sono state estratte dalla rete nazionale di farmacovigilanza (RNF) le ADRs nazionali, nel periodo che va dal 01/01/2015 al 31/12/2017.

8. CRITERI INCLUSIONE/ESCLUSIONE

Fra le ADRs di sospetta compromissione renale sono state selezionate quelle riportanti le seguenti diciture: lesione acuta renale, danno renale acuto, insufficienza renale acuta.

Sono state escluse le ADRs riguardanti eventi in cui il livello di creatinina sierica non superava di 1,5 volte il valore di riferimento in relazione all'età(criterio Indicato nelle linee guida KIDGO). Sono state escluse inoltre le ADRs riguardanti pazienti con età inferiore ai 18 anni. I farmaci sono stati analizzati partendo dal nome del principio attivo e relativa ATC.

9. ANALISI STATISTICA

Lo studio di valutazione delle ADRs renali è stato effettuato utilizzando un'analisi "case by case ". Al fine di stabilire la plausibilità dell'associazione farmaco/ADR sono stati presi in considerazione i criteri per l'identificazione di un segnale stabiliti dal gruppo di Lavoro AIFA e riportati nel Decreto del Ministero della Salute del 30 aprile 2015 (Procedure operative e soluzioni tecniche per un'efficace azione di *farmacovigilanza*). La definizione di segnale deriva da quanto stabilito dal CIOMS VIII Working Group nel 2010(58) ovvero sono considerati segnali: "Le informazioni che derivano da una o più fonti (incluse fonti osservazionali o sperimentali) che suggeriscano l'esistenza di una nuova probabile associazione causale o un nuovo aspetto di una associazione nota conseguente ad un intervento *terapeutico* ed un evento o un gruppo di eventi correlati, siano essi avversi o favorevoli, e che siano stati valutati avere una sufficiente probabilità da consigliare una azione di verifica."

Tali criteri stabiliscono di considerare una ADR significativa quando:

- almeno due casi in tutto il database nazionale (RNF)
- Proportional Reporting Ratio(PRR) > 2,9
- Livello inferiore (Intervallo di confidenza) IC 95% > 1,5

Il **Proportional Reporting Ratio (PRR)**(58) è un metodo statistico che considera la proporzione delle segnalazioni di un specifico evento (o gruppo di eventi) verso tutte le segnalazioni presenti in un certo database per il farmaco oggetto di analisi; il risultato viene diviso per la proporzione esistente tra le segnalazioni dello specifico evento (o gruppo di eventi) e tutti le altre segnalazioni presenti nel database.

	Evento E	Altri Eventi
Farmaco in studio	a	b
Altri farmaci	c	d
Totale	a+c	B+ d

$$PRR = \frac{A / (A+B)}{C / (C+D)}$$

95% INTERVALLO DI CONFIDENZA DEL PRR

L'errore standard (se) del logaritmo naturale del PRR è calcolato secondo la seguente formula:

$$se(\ln PRR) = \sqrt{1/A + 1/C - 1/(A + B) - 1/(C + D)}$$

Il 95% dell'intervallo di confidenza per $\ln(PRR)$ è calcolato come $\ln(PRR) \pm 1.96se$

L'intervallo di confidenza per il $\ln(PRR)$ è quindi stimato come $\ln(PRR) \pm 1.96 se$ e considerando l'esponenziale, si ottiene il seguente risultato:

95% intervallo di confidenza (IC) per PRR = (PRR / exp(1.96se), PRR x exp(1.96se).

10. RISULTATI

Dei 338 farmaci analizzati presenti in prontuario 141 presentavano delle limitazioni per il loro uso nei pazienti con funzionalità renale compromessa o per i quali erano presenti reazioni avverse riguardanti l'apparato renale. Il totale delle ADRs riportate sul portale RNF per i farmaci in analisi era di 13.805 segnalazioni per il 2015, di 13.383 per il 2016 e di 13.795 per il 2017.

Per tutti i farmaci presenti in prontuario sono state valutate le segnalazioni riguardanti l'apparato renale. Esse risultavano essere pari a 518 nel 2015, di 418 e nel

2016 e di 450 nel 2017 con un'incidenza complessiva del 3,4%. Fra queste sono state poi selezionate le ADRs riportanti la voce " insufficienza renale acuta", " lesione acuta renale" o danno acuto renale che riguardavano eventi in cui il livello di creatinina sierica non superava di 1,5 volte il valore di riferimento in relazione all'età(criterio indicato nelle linee guida KIDGO). Le segnalazioni di danno renale risultano essere pari a 101 nel 2015, 87 nel 2016 e di 93 nel 2017. Sono stati esclusi 17 casi riguardanti pazienti con età inferiore ai 18 anni e 21 casi in cui il valore della creatinina non superava di 1,5 volte il valore di riferimento. Due o più farmaci somministrati in concomitanza erano responsabili del 62% dei casi di AKI. Dei 141 farmaci analizzati solo per 40 farmaci erano presenti nel portale almeno due segnalazioni di AKI secondo i criteri KIDGO e sono stati elencati in tabella (tab. 4)

Tabella IV. Analisi PRR e IC delle reazioni avverse riportate nel portale RNF

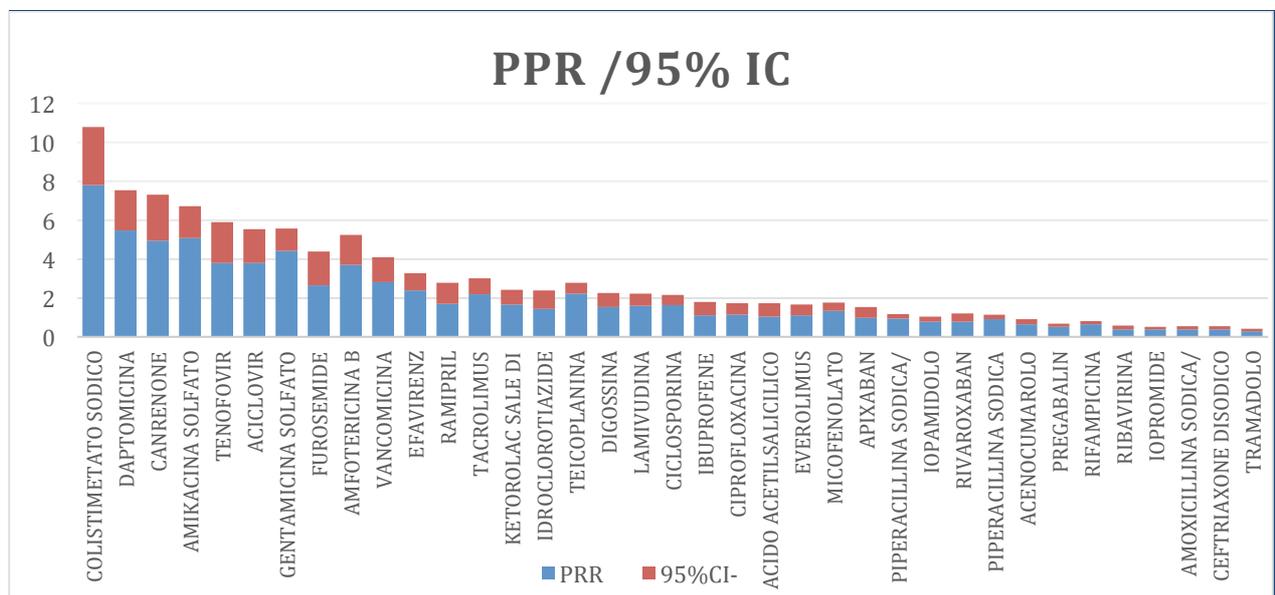
CLASSIFICAZIONE ATC	FARMACO	ADR AKI	TOTALE N. ADR	PRR	95%CI-	95%CI+
B01AA07 ANTICOAGULANTI DIRETTI	ACENOCUMAROLO	4	838	0,657315424	0,245547306	1,759594
B01AC06 ANTIAGGREGANTI PIASTRINICI	ACIDO ACETILSALICILICO	25	4363	1,034348982	0,687015949	1,557282357
B01AF01 ANTICOAGULANTI DIRETTI	RIVAROXYBAN	12	2160	0,760491532	0,427224446	1,353731925
B01AF04 ANTICOAGULANTI DIRETTI	APIXABAN	12	1706	0,974744723	0,547810581	1,734408405
C01AA05 INOTROPI	DIGOSSINA	7	643	1,523311121	0,722334007	3,212470617
C03AA03 DIURETICI	IDROCLOROTIAZIDE	23	2263	1,446526015	0,946264305	2,211261168
C03AA06 DIURETICI	FUROSEMIDE	22	1210	2,651667252	1,722384555	4,082328301
C03AA01 DIURETICI	CANRENONE	7	201	4,929258815	2,358180215	10,30353504
C09AA05 ACE INIBITORI	RAMIPRIL	22	1874	1,682025523	1,091137067	2,592900512
J01CR05 ANTIBATTERICI PENNICILLINICI	PIPERACILLINA SODICA	2	302	0,918156139	0,229544228	3,672541472
J01CR05 ANTIBATTERICI PENNICILLINICI	AMOXICILLINA SODICA/POTASSIO CLAVULANATO	5	1778	0,379079653	0,156739382	0,916817338
J01CR05 ANTIBATTERICI PENNICILLINICI	PIPERACILLINA SODICA/TAZOBACTAM SODICO	2	294	0,94333504	0,23586854	3,772783762
J01DD04 ANTIBATTERICI CEFALOSPORINICI	CEFTRIAXONE DISODICO	6	2168	0,370496478	0,165199857	0,830918639
J01GB03 ANTIBATTERICI AMMINOGLICOSIDICI	GENTAMICINA SOLFATO	2	63	4,428514536	1,12671725	17,40608923
J01GB06 ANTIBATTERICI AMMINOGLICOSIDICI	AMIKACINA SOLFATO	3	83	5,057640634	1,654956613	15,45643468
J01MA02 ANTIBATTERICI CHINOLONICI	CIPROFLOXACINA CLORIDRATO MONOIDRATO	8	973	1,144754526	0,568377935	2,305618926

CLASSIFICAZIONE ATC	FARMACO	ADR AKI	TOTALE N. ADR	PRR	95%CI-	95%CI+
J01XA01 ANTIBATTERICI GLICOPEPTIDICI	VANCOMICINA CLORIDRATO	6	300	2,813309091	1,263050291	6,266344338
J01XA02 ANTIBATTERICI GLICOPEPTIDICI	TEICoplanina	2	125	2,228415771	0,56075621	8,855607409
J01XB01 ANTIBATTERICI	COLISTIMETATO SODICO	4	72	7,804051344	2,989339032	20,37347277
J04AB02 ANTITUBERCOLARI	RIFAMPICINA	2	421	0,656603581	0,163941979	2,629761235
J01XX09 ANTIBATTERICI	DAPTOMICINA	4	103	5,450913042	2,070647334	14,34935467
J02AA01 Antimicotici, Antileishmaniosi	AMFOTERICINA B	5	190	3,698798627	1,545159724	8,854172852
J05AB01 ANTIVIRALI	ACICLOVIR	6	222	3,809434889	1,715085604	8,461265226
J05AP01 ANTIRETROVIRALI	RIBAVIRINA	10	3528	0,370834065	0,197465822	0,696413701
J05AF05 ANTIRETROVIRALI	LAMIVUDINA	4	347	1,607840281	0,60261072	4,289917663
J05AF07 ANTIRETROVIRALI	TENOFOVIR DISOPROXILFUMARATO	11	414	3,795482197	2,093339156	6,881677566
J05AG03 ANTIRETROVIRALI	EFAVIRENZ	4	236	2,370862143	0,890951181	6,308973396
L04AA06 IMMUNOSOPPRESSIVI	MICOFENOLATO MOFETILE	3	311	1,341876981	0,432513824	4,163182147
L04AA18 IMMUNOSOPPRESSIVI	EVEROLIMUS	9	1142	1,096402725	0,56586193	2,124367927
L04AD01 IMMUNOSOPPRESSIVI	CICLOSPORINA	3	257	1,626095233	0,524724419	5,039189358
L04AD02 IMMUNOSOPPRESSIVI	TACROLIMUS MONOIDRATO	4	257	2,17595415	0,817151066	5,794248657
M01AB15 ANALGESICI FANS	KETOROLAC SALE DI TROMETAMOLO	6	503	1,669112597	0,74694819	3,729759173
M01AE01 ANALGESICI FANS	IBUPROFENE	18	2274	1,104838629	0,686641851	1,777736668
N02AX02 ANALGESICI OPIOIDI	TRAMADOLO CLORIDRATO	4	1790	0,300046387	0,111947137	0,804199526
N03AX16 ANTIEPILETTICI	PREGABALIN	3	791	0,521041574	0,167388024	1,621886172
V08AB04 MEZZI DI CONTRASTO	IOPAMIDOLO	3	530	0,782944211	0,251791038	2,434564954
V08AB05 MEZZI DI CONTRASTO	IOPROMIDE	4	1426	0,380322125	0,141937331	1,019075938

Le schede di segnalazione di ADRs, provenienti dal portale RNF AIFA, analizzate nel periodo dello studio erano 40.980. Fra queste solo 281 schede riportavano segnalazioni di eventi avversi di AKI. Le schede riguardavano pazienti con età media \pm DS di $66,7 \pm 15$; la percentuale di sesso femminile era del 45%. L'81% delle ADR riguardava reazioni non gravi, con una percentuale dell' 8% di pazienti che non mostrava una completa guarigione e nel 18,3% dei casi si rendeva necessaria la terapia emodialitica. Non sono stati segnalati decessi farmaco-correlati. Tutte le ADR rilevate erano note e riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei rispettivi farmaci. La maggior parte delle reazioni avverse si verificava durante la

somministrazione del farmaco o nei giorni immediatamente successivi. Dall'analisi dei report si evince che le classi di farmaci maggiormente implicate erano gli antibatterici per uso sistemico (38%), i diuretici (22%), gli immunosoppressori (29%) e gli antivirali (12%). Anche se la percentuale di ADR riguardanti tutte le alterazioni della funzionalità renale, risultava essere del 3,4%, le segnalazioni di danno acuto, secondo i criteri KIDGO, erano molto meno frequenti, con una percentuale dello 0,8%. In più l'analisi statistica di disproporzione basata sull'analisi del PRR, evidenzia che solo per pochi farmaci il segnale proveniente dalle reazioni avverse risulta essere significativo. Dei farmaci analizzati infatti solo sette presentano valori di PRR ed intervallo negativo 95%IC significativi, secondo i criteri stabiliti da AIFA. Risulta infatti un PRR >2,9 ed un livello inferiore di IC 95% >1,5 solo il colistimetato sodico, la daptomicina, il canrenone, l'amikacina solfato, il tenofovir e l'aciclovir

Figura 1. Distribuzione del PRR e del 95%IC(limite inferiore) per le ADR dei farmaci in studio



Le informazioni provenienti dall'esame dei dati emersi delle ADR e dalle indicazioni riportate in scheda tecnica ed in bibliografia sono state riassunte nel prontuario che segue, relativo all'utilizzo dei farmaci nei pazienti a rischio AKI.

Tabella V. Prontuario farmaci da monitorare nel paziente nefropatico

FARMACO	ADEGUAMENTO POSOLOGICO NEI PAZIENTI CON INSUFFICIENZA RENALE	EFFETTI AVVERSI	SEGNALAZIONI ADR AKI
RANITIDINA	X	Raro: aumento della creatinina plasmatica (generalmente lieve; si normalizza nel corso del trattamento) Molto raro: nefrite interstiziale acuta	NO
OMEPRAZOLO		Raro: nefrite interstiziale	NO
CALCITRIOLO		Può dare aumento CR ed ipercalcemia. Si richiede cautela nei pazienti con insufficienza renale a causa del rischio di calcificazione ectopica	NO
CALCIFEDIOLO		Raro: Ipercalciuria Molto raro: poliuria, nefrolitiasi, nefrocalcinosi, azotemia, calcolo uretrale, idronefrosi	NO
CALCIO CARBONATO	X	I sali di calcio somministrati ad alte dosi e/o per periodi prolungati possono causare ipercalcemia soprattutto nei soggetti con insufficienza renale	NO
ACIDO ACETILSALICILICO	X	<i>Non nota</i> : Compromissione della funzione renale	SI
EPOPROSTENOLO SODICO		L'effetto ipotensivo di Epoprostenolo PH&T può essere accentuato dall'uso di "tampone acetato" nella soluzione dialitica durante la dialisi renale.	NO
ABCIXIMAB		Aumentato rischio di sanguinamento nei pz con compromissione renale	NO
RIVAROXABAN	X	Compromissione renale, aumento della creatininemia, aumento dell'uremia	SI
APIXABAN	X	Compromissione renale, aumento della creatininemia, aumento uremia	SI
EDOXABAN TOSILATO	X	Ematuria	SI
PROPAFENONE CLORIDRATO	X	In pazienti che presentano una alterata funzionalità renale, può verificarsi accumulo di farmaco anche con la somministrazione di dosi terapeutiche di propafenone.	NO
FLECAINIDE ACETATO	X	Poliuria, ritenzione urinaria	NO
LEVOSIMENDAN	X		NO

FARMACO	ADEGUAMENTO POSOLOGICO NEI PAZIENTI CON INSUFFICIENZA RENALE	EFFETTI AVVERSI	SEGNALAZIONI ADR AKI
		L'insufficienza renale può condurre ad un aumento della concentrazione dei metaboliti attivi, che può causare un effetto emodinamico più pronunciato e prolungato	
CLONIDINA	X		NO
CLONIDINA CLORIDRATO	X	La clonidina, il principio attivo di Catapresan e i suoi metaboliti sono ampiamente escreti per via renale	
URAPIDIL CLORIDRATO	X		NO
RIOCIGUAT	X		NO
IDROCLOROTIAZIDE	X	I diuretici tiazidici possono causare ipokaliemia di nuova insorgenza o esacerbare una preesistente ipokaliemia. I diuretici tiazidici devono essere somministrati con cautela in pazienti con condizioni che comportano un aumento della perdita di potassio, ad esempio nefropatie con perdita di sali e insufficienza pre-renale.	SI
FUROSEMIDE	X	Aumento di sodio nell'urina, nefrocalcosi/nefrolitiasi (in neonati pre-termine trattati con furosemide); insufficienza renale.	SI
SPIRONOLATTONE	X	Aumento dei valori dell'azotemia, soprattutto in presenza di insufficienza renale, iponatremia, acidosi ipercloremica	SI
PROPRANOLOLO CLORIDRATO	X		NO
SOTALOLO CLORIDRATO	X	Eliminato principalmente per via renale, attraverso filtrazione glomerulare e in minima parte per secrezione tubulare.	NO
ATENOLOLO	X		NO
BISOPROLOLO EMIFUMARATO	X		NO
ESMOLOLO CLORIDRATO	X		NO
CARVEDILOLO	X	Insufficienza renale e anomalie nella funzione renale in pazienti con malattia vascolare diffusa e/o con insufficienza renale di base	NO
VERAPAMIL CLORIDRATO	X	Insufficienza renale	NO
DILTIAZEM CLORIDRATO	X	Nefrite interstiziale, poliuria, disuria	NO

FARMACO	ADEGUAMENTO POSOLOGICO NEI PAZIENTI CON INSUFFICIENZA RENALE	EFFETTI AVVERSI	SEGNALAZIONI ADR AKI
CAPTOPRIL	X	Insufficienza renale, poliuria, oliguria	NO
ENALAPRIL MALEATO	X	Insufficienza renale, poliuria, oliguria	NO
RAMIPRIL	X	Danno renale, insufficienza renale acuta, Aumentata creatinemia	SI
LOSARTAN POTASSICO	X	Danno renale, insufficienza renale acuta,	SI
SACUBITRIL/VALSARTAN	X	Compromissione renale, insufficienza renale	NO
SIMVASTATINA	X	Disfunzioni renali	NO
COLESTIRAMINA CLORIDRATO		Ematuria, disuria	NO
TADALAFIL	X	Ematuria	NO
BETAMETASONE FOSFATO DISODICO	X	Potenziale rischio di danno renale	NO
METILPREDNISOLONE	X	Potenziale rischio di danno renale	NO
METILPREDNISOLONE EMISUCCINATO SODICO	X	Potenziale rischio di danno renale	NO
PREDNISONE	X	Insufficienza renale, poliuria, ematuria	NO
IDROCORTISONE EMISUCCINATOSODICO	X	Potenziale rischio di danno renale	NO
CORTISONE ACETATO	X	Potenziale rischio di danno renale	NO
CLORAMFENICOLO SUCCINATO SODICO	X	La depressione dell'eritropoiesi è più frequente in pazienti con insufficienza epatica o renale.	NO
AMPICILLINASODICA	X	Nefrite interstiziale, cristalluria	SI
PIPERACILLINA SODICA	X	Insufficienza renale acuta, nefrite interstiziale	NO
OXACILLINA SODICA	X	Danno renale tubulare e nefrite interstiziale	NO
AMPICILLINA/SULBACTAM	X	Nefrite interstiziale, cristalluria	NO
AMOXICILLINA SODICA/POTASSIO CLAVULANATO	X	Nefrite interstiziale, cristalluria	SI
PIPERACILLINA SODICA/TAZOBACTAM SODICO	X	Insufficienza renale acuta, nefrite interstiziale, aumento creatinina.	NO
CEFAZOLINA SODICA	X	Nefrotossicità, nefriti interstiziali	SI
CEFOTAXIMA SODICA	X	Aumento azoto ureico e creatinemia.	NO
CEFTAZIDIMA PENTAIDRATO	X	Insufficienza renale acuta, nefrite interstiziale, aumento creatinina.	NO
CEFTRIAZONE DISODICO	X	Ematuria, oligosuria, formazione di precipitati nei reni	SI
CEFEPIME DICLORIDRATO MONOIDRATO	X	Insufficienza renale acuta, nefropatia tossica	NO
MEROPENEM	X	Aumento creatinina e urea	NO
ERTAPENEM	X	Insufficienza renale acuta	NO

FARMACO	ADEGUAMENTO POSOLOGICO NEI PAZIENTI CON INSUFFICIENZA RENALE	EFFETTI AVVERSI	SEGNALAZIONI ADR AKI
IMIPENEM/CILASTATINA SODICA	X	Insufficienza renale acuta, oliguria/anuria, poliuria	NO
CEFTOLOZANO SOLFATO/TAZOBACTAM SODICO	X	Insufficienza renale acuta, danno renale	NO
TRIMETOPRIM/SULFAMETOX AZOLO	X	Insufficienza renale acuta, nefrite interstiziale Aumento creatinina e azotemia	SI
CLARITROMICINA	X	Insufficienza renale acuta, nefrite interstiziale, aumento creatinina	NO
AZITROMICINA DIIDRATO	X	Insufficienza renale acuta, nefrite interstiziale	NO
TOBRAMICINA	X		NO
GENTAMICINA SOLFATO	X	Insufficienza renale acuta, sindrome fanconi	SI
AMIKACINA SOLFATO	X	Insufficienza renale acuta, nefropatia tossica, presenza di cellule nelle urine, oliguria, aumento della creatinina sierica, albuminuria, azotemia, globuli rossi nelle urine, globuli bianchi nelle urine	SI
CIPROFLOXACINA CLORIDRATO	X	Insufficienza renale, ematuria, cristalluria, nefrite tubolo interstiziale	SI
LEVOFLOXACINA EMIIDRATO	X	Insufficienza renale acuta dovuta a nefrite interstiziale	SI
VANCOMICINA CLORIDRATO	X	Aumento creatinina, aumento urea, insufficienza renale acuta, nefrite interstiziale	SI
TEICOPLANINA	X	Insufficienza renale acuta, aumento creatinina	SI
COLISTIMETATO SODICO	X	Insufficienza renale, compromissione renale dimostrata dall'incremento della creatinina e/o dell'urea nel sangue e/o dalla diminuzione della clearance renale della creatinina.	SI
METRONIDAZOLO	X		NO
FOSFOMICINA DISODICA	X		NO
LINEZOLID	X	Insufficienza renale acuta, aumento creatinemia	NO
DAPTOMICINA	X	Compromissione renale, compresa l'insufficienza renale, aumento della creatinina sierica	SI
AMFOTERICINA B	X	Aumento della creatinina, aumento dell'urea nel sangue, deficit renale, insufficienza renale	SI
FLUCONAZOLO	X		NO
ITRACONAZOLO	X		NO
VORICONAZOLO		Insufficienza renale acuta, ematuria	NO
CASPOFUNGIN ACETATO		Insufficienza renale acuta	NO
MICAFUNGIN SODICO		Aumento della creatinina ematica, aumento della concentrazione di urea nel sangue, peggioramento dell'insufficienza renale	NO
RIFAMPICINA		Danno renale acuto generalmente causato da necrosi tubulare renale o nefrite tubulo-interstiziale, cromaturia.	SI

FARMACO	ADEGUAMENTO POSOLOGICO NEI PAZIENTI CON INSUFFICIENZA RENALE	EFFETTI AVVERSI	SEGNALAZIONI ADR AKI
ACICLOVIR	X	Aumento urea e creatinina, danno renale, insufficienza renale acuta	SI
RIBAVIRINA	X	Insufficienza renale e sindrome nefrotica	SI
GANCICLOVIR	X	Riduzione della clearance renale della creatinina, compromissione renale, aumento dei livelli di creatinina ematica	SI
VALACICLOVIR CLORIDRATO	X	Dolore renale, ematuria compromissione della funzionalità renale, insufficienza renale acuta	SI
CIDOFOVIR	X		NO
VALGANCICLOVIR CLORIDRATO	X	Riduzione della clearance renale della creatinina, alterazione della funzionalità renale Ematuria, insufficienza renale	SI
FOSCARNET SODICO	X	Riduzione della clearance renale della creatinina, alterazione della funzionalità renale	NO
STAVUDINA	X	Insufficienza renale	NO
LAMIVUDINA	X		SI
TENOFOVIR DISOPROXILFUMARATO	X	Aumento della creatinina, tubolopatia renale prossimale, insufficienza renale acuta, necrosi tubulare acuta, nefrite (inclusa nefrite interstiziale acuta) 2, diabete insipido nefrogenico	SI
ENTECAVIR	X		NO
IMMUNOGLOBULINA UMANA NORMALE	X		NO
RITUXIMAB		Insufficienza renale	NO
MICOFENOLATO MOFETILE	X	Danno renale, Insufficienza renale acuta	SI
MICOFENOLATO SODICO	X	Ematuria, necrosi tubulare renale, stenosi uretrale, aumento creatinina	NO
SIROLIMUS		Proteinuria, sindrome nefrosica	SI
EVEROLIMUS		Proteinuria, aumento della creatinina nel sangue, insufficienza renale	SI
CICLOSPORINA	X	Disfunzione renale	SI
TACROLIMUS MONOIDRATO		Insufficienza renale, insufficienza renale acuta, oliguria, necrosi tubulo-renale, nefropatia tossica,	SI
AZATIOPRINA	X		NO
PIRFENIDONE	X		NO
INDOMETACINA	X	Insufficienza renale	NO
KETOROLAC SALE DI TROMETAMOLO	X	Poliuria, oliguria, insufficienza renale acuta, sindrome uremico-emolitica, nefrite interstiziale, Ritenzione urinaria, sindrome nefrosica	SI
		Danno della funzione renale e nefropatia tossica in varie forme, incluse nefrite interstiziale, sindrome nefrotica ed insufficienza renale	SI
IBUPROFENE	X		SI
SUXAMETONIOCLORURO	X	Aumento del potassio sierico	NO

FARMACO	ADEGUAMENTO POSOLOGICO NEI PAZIENTI CON INSUFFICIENZA RENALE	EFFETTI AVVERSI	SEGNALAZIONI ADR AKI
BACLOFENE	X	Ritenzione urinaria	NO
ALLOPURINOLO	X	Insufficienza renale	NO
SEVOFLURANO	X	Potenziale rischio di danno renale	NO
FENTANILCITRATO	X	Nei pazienti con alterata funzionalità renale può aumentare la biodisponibilità di fentanil	NO
MORFINA CLORIDRATO	X	La morfina aumenta il tono muscolare degli ureteri	NO
FENTANIL	X	Nei pazienti con alterata funzionalità renale può aumentare la biodisponibilità di fentanil	NO
TRAMADOLO CLORIDRATO	X	Disuria e ritenzione urinaria	SI
PARACETAMOLO	X		NO
FENOBARBITAL	X	Nefropatia, nefrite interstiziale	NO
FENOBARBITAL SODICO	X	Nefropatia, nefrite interstiziale, oliguria	NO
LAMOTRIGINA	X	Accumulo del metabolita glucuronide	NO
GABAPENTIN	X	Insufficienza renale acuta	
OLANZAPINA	X	Ritenzione urinaria, insufficienza renale	NO
MIDAZOLAM CLORIDRATO	X		NO
PAROXETINA CLORIDRATO	X	Ritenzione urinaria, aumento della concentrazione sierica di paroxetina	NO
MIRTAZAPINA	X	Ritenzione urinaria	NO
PENTAMIDINA ISETIONATO		Insufficienza renale acuta	NO
ACETAZOLAMIDE		Insufficienza renale, cristalluria, glicosuria	NO
SUGAMMADEX	X		NO
DEFEROXAMINA MESILATO	X	Insufficienza renale acuta, tubulopatia renale.	NO
SEVELAMER CLORIDRATO	X		NO
IOPAMIDOLO		Insufficienza renale acuta, infarto renale	SI
IOPROMIDE		nefrotossicità	SI

11.CONCLUSIONI

Lo studio dei report AIFA ha portato ad identificare le classi di farmaci che inducono più frequentemente AKI. Sebbene molte tossicità erano già emerse dallo studio della letteratura, la valutazione delle reazioni avverse conferma tali dati e nello stesso tempo evidenzia una bassa percentuale di segnalazioni di complicanze renali farmaco correlate. Infatti, per molte classi di farmaci, come ad esempio i corticosteroidi o gli antipertensivi, per i quali vi è evidenza scientifica di tossicità renale, nel portale nazionale di farmacovigilanza sono registrate pochissime ADR di AKI. Lo studio condotto non ha quindi la finalità di evidenziare la reale incidenza delle tossicità renali trasmesse nel portale, trattandosi di uno studio di farmacovigilanza “case bay case” che analizza segnalazioni spontanee, quanto quella di evidenziare il rischio legato alla “sottosegnalazione” di questa complicanza clinica. Infatti, è noto che la mancata segnalazione rappresenta il limite maggiore dei sistemi di segnalazione spontanea ed il numero di ADR riportate costituisce una percentuale minima del totale delle ADR che si verificano. Il numero di segnalazioni tende a riflettere la tossicità acuta di un farmaco. Farmaci con elevato indice terapeutico saranno oggetto di un minor numero di segnalazioni rispetto a farmaci il cui indice terapeutico è basso. Inoltre, ADR insolite e inattese sono solitamente trasmesse con maggiore probabilità di quelle più prevedibili. Generalmente le segnalazioni sono più frequenti nel caso di farmaci di recente immissione in commercio e quando sono soggetti a monitoraggio addizionale. Lo studio condotto contribuirà a sensibilizzare il personale clinico nel segnalare le ADR di AKI farmaco correlate al farmacista responsabile della farmacovigilanza dato che il numero delle segnalazioni tende ad aumentare quando l’attenzione dei clinici viene richiamata su uno specifico problema. Un utilizzo più consapevole dei farmaci contribuisce sicuramente a migliorare la prognosi dei soggetti affetti da danno renale, anche se si tratta di una patologia complessa che colpisce pazienti con più morbidity la cui origine è spesso multifattoriale. A tal fine presso l’Istituto Mediterraneo e per i trapianti e le terapie ad alta specializzazione (ISMETT) presso il quale svolgo la mia attività di farmacista clinico sono state elaborate delle linee guida per la prevenzione dell’AKI nei pazienti a rischio che prevedono l’impiego del prontuario nefrologico, elaborato in questo studio, quale strumento di facile consultazione per un utilizzo più sicuro dei farmaci nei pazienti che hanno un’alta probabilità di sviluppare danno renale.

12. BIBLIOGRAFIA

1. Hoste EAJ, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med* 2015; 41: 1411–23.
2. Hoste EA, Clermont G, Kersten A et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Critical care (London, England)* 2006; 10(3): R73.
3. Khwaja A KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron. Clinical practice* 2012;120(4):c179-84.
4. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D et al. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Critical care medicine* 2006 Jul;34(7):1913-7.
5. Kellum JA, Bellomo R, Ronco C. The concept of acute kidney injury and the RIFLE criteria. *Contrib Nephrol.* 2007; 156: 10-6.
6. Englberger L, Suri RM, Li Z, Casey ET, Daly RC, Dearani JA. Clinical accuracy of RIFLE and Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria for acute kidney injury in patients under- going cardiac surgery. *Critical Care* 2011; 15:R16.
7. Cruz DN, Bagshaw SM , Ronco C, Ricci Z. Acute kidney injury: classification and staging. *Contrib Nephrol* 2010; 164:24-32.
8. Kane-Gill SL, Sileanu FE, Murugan R, Trietley GS, Handler SM, Kellum JA (2015) Risk factors for acute kidney injury in older adults with critical illness: a retrospective cohort study. *Am J Kidney Dis*65:860869PubMedCrossRefGoogle Scholar.
9. Kirwan CJ, Blunden MJ, Dobbie H, James A, Nedungadi A, Prowle JR (2015) Critically ill patients requiring acute renal replacement therapy are at an

- increased risk of long-term renal dysfunction, but rarely receive specialist nephrology follow-up. *Nephron* 129:164–170.
10. Doi K, Yuen PS, Eisner C et al. Reduced production of creatinine limits its use as marker of kidney injury in sepsis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2009 Jun;20(6):1217-21.
 11. Spanou Z, Keller M, Britschgi M, et al. Involvement of drug-specific T cells in acute drug-induced interstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2919-27;
 12. Rossert J. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2001; 60: 804-17.
 13. Praga M, Gonzalez E. Acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2010; 77: 956-61.
 14. Gonzalez E, Gutierrez E, Galeano C, et al. Early steroid treatment improves renal function recovery in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2008; 73: 940-6.
 15. Clarkson MR, Giblin L, O'Connell FP, et al. Acute interstitial nephritis: clinical features and response to corticosteroid therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2778-83.
 16. Lien YH, Hansen R, Kern WF, et al. Ciprofloxacin induced granulomatous interstitial nephritis and localized elastolysis. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 598-602.
 17. Salazar MN, Matthews M, Posadas A, Ehsan M, Graeber C. Biopsy proven interstitial nephritis following treatment with vancomycin: a case report. *Conn Med* 2010; 74 (3): 139-41.
 18. Shih DJ, Korbet SM, Rydel JJ, Schwartz MM. Renal Vasculitis Associated With Ciprofloxacin. *Am J Kidney Dis* 1995; 26 (3): 516-9.
 19. Zaigraykin N, Kovalev J, Elias N, Naschitz JE. Levofloxacin induced interstitial nephritis and vasculitis in an elderly woman. *Isr Med Assoc J* 2006; 8 (10): 726-

- 7.
20. Kaplan LJ, Kellum JA Fluids, pH, ions and electrolytes. *Current opinion in critical care* 2010 Aug; 16(4): 323-31.
21. Kevin N, Abdul H, Susan H. Hospital-Acquired Renal Insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 930-6.
22. Naughton CA. Drug-Induced Nephrotoxicity. *Am Fam Physician* 2008; 78: 743-50.
23. Perazella MA. Toxic Nephropathies: Core Curriculum 2010. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 399-409.
24. Spanou Z, Keller M, Britschgi M, et al. Involvement of drug-specific T cells in acute drug-induced interstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2919-27.
25. Perazella MA. Renal Vulnerability to Drug Toxicity. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1275-83
26. Rougier F, Ducher M, Maurin M, et al. Aminoglycoside dosages and nephrotoxicity. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 493-500.
27. Selby NM, Shaw S, Woodier N, Fluck RJ, Kolhe NV. Gentamicin-associated acute kidney injury. *QJM* 2009; 102: 873-80.
28. Oliveira JF, Silva CA, Barbieri CD, Oliveira GM, Zanetta DM, Burdmann EA. Prevalence and Risk Factors for Aminoglycoside Nephrotoxicity in Intensive Care Units. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53 (7): 2887-91;
29. Buchholtz K, Larsen CT, Hassager C, Bruun NE. Severity of Gentamicin's Nephrotoxic Effect on Patients with Infective Endocarditis: A Prospective Observational Cohort Study of 373 Patients. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 65-71.
30. Lopez-Novoa JM, Quiros Y, Vicente L, Morales AI, Lopez-Hernandez FJ. New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: an integrative point of view. *Kidney Int* 2011; 79: 33-45;

31. Hazlewood KA, Brouse SD, Pitcher WD, Hall RG. Vancomycin- Associated Nephrotoxicity: Grave Concern or Death by Character Assassination *Am J Med* 2010; 123 (2): 182;
32. Wong-Beringer A, Joo J, Tse E, Beringer P. Vancomycin-associated nephrotoxicity: a critical appraisal of risk with high-dose therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2011; 37: 95-101.
33. Hutschala D, Kinstner C, Skhirdladze K, Thalhammer F, Muller M, Tschernko E. Influence of Vancomycin on Renal Function in Critically Ill Patients after Cardiac Surgery. Continuous versus Intermittent Infusion. *Anesthesiology* 2009; 111: 356-65. 18.
34. Svetitsky S, Leibovici L, Paul M. Comparative Efficacy and Safety of Vancomycin versus Teicoplanin: Systematic Review and Meta-Analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:4069-79.
35. Tune BM. Nephrotoxicity of beta-lactam antibiotics: mechanisms and strategies for prevention. *Pediatr Nephrol* 1997;11: 768-72;
36. De Vriese AS, Robbrecht DL, Vanholder RC, Vogelaers DP, Lameire NH. Rifampicin-Associated Acute Renal Failure: Pathophysiologic, Immunologic, and Clinical Features. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 108-15.
37. Mendes CA, Cordeiro JA, Burdmann EA. Prevalence and risk factors for acute kidney injury associated with parenteral polymyxin B use. *Ann Pharmacother* 2009; 43: 1948-55.
38. Kallel H, Hamida CB, Ksibi H, et al. Suspected acute interstitial nephritis induced by colistin. *J Nephrol* 2005; 18: 323-6.
39. Fraser TN, Avellaneda AA, Graviss EA, Musher DM. Acute kidney injury associated with trimethoprim/sulfamethoxazole. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 1271–7.
40. Deray G. Amphotericin B nephrotoxicity. *J Antimicrob Chemother.* 2002 Feb;49

Suppl 1:37-41.

41. Rodriguez-Novoa S, Labarga P, Soriano V, et al. Predictors of kidney tubular dysfunction in HIV-infected patients treated with tenofovir: a pharmacogenetic study. *Clin Infect Dis* 2009
42. Pushpakom SP, Liptrott NJ, Rodriguez-Novoa S, et al. Genetic variants of ABCC10, a novel tenofovir transporter, are associated with kidney tubular dysfunction. *J Infect Dis* 2011
43. Eck P, Silver SM, Clark EC. Acute renal failure and coma after a high dose of oral acyclovir. *N Engl J Med* 1991; 325: 1178-9.
44. Huerta C et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of ARF in the general population. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 531-9.
45. Gambaro G, Perazella MA. Adverse renal effects of anti-inflammatory agents: evaluation of selective and non selective cyclooxygenase inhibitors. *J Intern Med* 2003; 253: 643-52.
46. Chobanian AV et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-72. [Published correction appears in *JAMA* 2003;290:197].
47. Carter BL. Dosing of antihypertensive medications in patients with renal insufficiency. *J Clin Pharmacol* 1995; 35:81-6.
48. Kaneshiro Y, Ichiara A, Sakoda M, et al: Add-on benefits of amlodipine and thiazide in nondiabetic chronic kidney disease stage in patients treated with valsartan. *Kidney Blood Press Res* 2009; 32: 51-8
49. Palmer BF. Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system. *N Engl J Med* 2004; 351: 585-92.

50. Hu Y, Carpenter JP, Cheung AT. Life-threatening hyperkalemia: a complication of spironolactone for heart failure in a patient with renal insufficiency. *Anesth Analg* 2002; 95: 39-41.
51. Palmer BF. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: what to do if the serum creatinine and/or serum potassium concentration rises. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1973-5.
52. Karajala V, Mansour W, Kellum JA: Diuretics in acute kidney injury. *Minerva Anesthesiol* 2009;75:251-257.
53. Ho KM, Sheridan DJ: Meta-analysis of furosemide to prevent or treat acute renal failure. *BMJ* 2006;333:420.
54. Ho KM, Power BM: Benefits and risks of furosemide in acute kidney injury. *Anaesthesia* 2010;65:283-293.
55. Naesens M, Kuypers DRJ, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 481-508.
56. Hesselink DA, Bouamar R, Van Gelder T. The pharmacogenetics of calcineurin inhibitor-related nephrotoxicity. *Ther Drug Monit* 2010; 32 (4): 387-93.
57. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) WG VIII, Practical Aspects of Signal Detection in Pharmacovigilance(2010).
58. Montastruc J-L, Sommet A, Bagheri H, Lapeyre-Mestre M. Benefits and strengths of the disproportionality analysis for identification of adverse drug reactions in a pharmacovigilance database. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 72: 905–8

