



Nefrotossicità indotta da farmaci

Gestione personalizzata e prevenzione del danno

La nefrotossicità indotta da farmaci è un determinante modificabile dell'evoluzione della Ckd. La cura del paziente con Ckd richiede un approccio sistemico, monitoraggio attento della terapia, prudenza nelle procedure diagnostiche, integrazione delle tecnologie di supporto e coinvolgimento attivo della persona

Laura Cosmai

Uos Dialisi Fbf, Asst-Fatebenefratelli Sacco, Milano - Membro Consiglio Direttivo Società italiana di nefrologia (Sin)

La sicurezza del paziente è un tema cruciale in nefrologia e i pazienti con malattia renale cronica (Ckd) sono particolarmente vulnerabili alla tossicità da farmaci. La nefrotossicità farmaco-indotta (Drug-Induced Kidney Injury, Diki) è tra le cause più frequenti di danno renale acuto (Aki) e di peggioramento di una pre-esistente Ckd. Può agire su più comparti (tubulo, glomerulo, microcircolo) attraverso meccanismi emodinamici, tossici diretti, o immuno-allergici. La suscettibilità cresce in presenza di Ckd pre-esistente, età avanzata, ipovolemia e, soprattutto, comorbidità quali ipertensione e diabete, che riducono la "riserva" renale e amplificano l'effetto delle associazioni farmacologiche.

Gli ultimi dati raccolti dalla Società italiana di nefrologia (Sin) evidenziano una incidenza compresa tra il 5 e il 20% dei degenti nei reparti ordinari, e fino al 50% dei pazienti ricoverati in terapia intensiva. Inoltre, secondo una casistica americana, l'incidenza di Diki nei pazienti non ricoverati si assesta tra il 14 ed il 26%. Non essendovi terapie specifiche, la prevenzione, il monitoraggio e la collaborazione tra ospedale e territorio rappresentano il "pilastro principale" per una corretta gestione di questi pazienti. In particolare, occorre svi-

luppare collaborazioni tra nefrologi e Mmg, anche perché molti farmaci potenzialmente nefrotossici vengono prescritti al di fuori degli ospedali.

Biomarcatori di danno renale

L'indicatore di danno renale cui facciamo riferimento è la creatinina sierica, tuttavia le sue variazioni si rilevano con diverse ore di ritardo rispetto all'insorgenza del danno d'organo. I nuovi biomarcatori sono più specifici e possono essere dunque particolarmente utili per anticipare la diagnosi. Favorirne la diffusione nella pratica clinica permetterebbe di attenuare le conseguenze della nefrotossicità indotta da farmaci. Esistono biomarcatori di danno renale sia urinari che plasmatici (*tabella 1*); tuttavia, solo la Cistatina C sierica è entrata nella pratica clinica, mentre gli altri devono considerarsi ancora sperimentali e sono comunque appannaggio di pochi centri in Italia.

Cause e meccanismi di nefrotossicità da farmaci

I farmaci possono determinare un danno renale diretto (glomerulare, tubulare, interstiziale o misto) come riportato nella *tabella 2*.

Va inoltre ricordato che nei pazienti

con Ckd alcuni farmaci possono accumularsi per una ridotta eliminazione renale; pertanto è necessario ridurre il dosaggio, adeguandolo all'eGfr, per evitare gli eventi avversi secondari al loro accumulo. Altri farmaci, come i Fans, devono essere invece evitati nei pazienti con Ckd, o sotto un certo valore di filtrato. Esistono diverse applicazioni facilmente scaricabili su Pc e smartphone con l'elenco completo dei farmaci e l'indicazione alla riduzione o sospensione in relazione allo stadio di funzione renale. Nella *tabella 3* vengono riportati alcuni farmaci e il

TABELLA 1

Principali biomarcatori di danno renale

Biomarker plasmatici di danno funzionale	<ul style="list-style-type: none"> • Cistatina C • Proencefalina (Penk) • Proteina b-trace (Btp) • Lipocalina 2 (Ngal)
Biomarker urinari di danno renale (tubulo prossimale)	<ul style="list-style-type: none"> • Kim-1 • Il-18 • L-Fabp • Igfbp-7 • Cistatina C • b 2M
Biomarker urinari di danno renale (tubulo distale)	<ul style="list-style-type: none"> • Ngal • Timp-2

TABELLA 2

Farmaci e corrispondente tipologia di danno renale

Farmaci	Tipologia di danno
Danno glomerulare/vascolare	
Bifosfonati (pamidronato e acido zolendronico), litio	Glomerulosclerosi focale segmentale
Allopurinolo, idralazina, fenitoina,	Vasculite
Interferon-a, interferon-b, litio	Glomerulopatia a lesioni minime
Clopidogrel, contraccettivi orali, gemcitabina, Anti-Vegf, Interferon-a,	Microangiopatia trombotica
Warfarin, streptochinasi, alteplase	Emboli aterosclerotici
Danno tubulare	
Aminoglicosidi, vancomicina, colistina, foscarnet, tenofovir, cisplatino, carboplatino, acido zolendronico	Lesione/necrosi tubulare acuta
Aciclovir, sulfamidici, metotrexato, indinavir, atazanavir, triamterene, sodio fosfato	Nefropatia ostruttiva
Litio	Diabete insipido nefrogenico
Lovastatina, simvastatina	Rabdomiolisi
Carbamazepina, aloperidolo, ciclofosfamida, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina	Sindrome da inappropriata secrezione di Adh
Danno interstiziale	
Antibiotici beta-lattamici, rifampicina, aminosalicilati, inibitori di pompa protonica, inibitori di checkpoint immunitari	Nefrite tubulointerstiziale acuta
Litio	Nefrite tubulointerstiziale cronica

valore soglia di eGfr che aumenta il rischio di evento avverso cui bisogna prestare attenzione.

La politerapia è un moltiplicatore di rischio: più farmaci significano più

interazioni farmaco-farmaco e farmaco-malattia, maggiore carico di escrezione renale, e più possibili errori di dosaggio. Negli anziani e nelle persone con Ckd, la polifarmacoterapia

si associa a eventi avversi, ospedalizzazioni e mortalità più elevate.

Un esempio paradigmatico è la "triple whammy": Ace-inibitore/Arb + diuretico + Fans. L'associazione induce vasodilatazione dell'arteriola efferente, ipovolemia, e vasocostrizione dell'arteriola afferente, con crollo della pressione intraglomerulare e Aki, soprattutto negli anziani o in caso di disidratazione intercorrente.

Come minimizzare il danno renale

Il danno renale da farmaci deriva da una combinazione di fattori:

- Meccanismo d'azione del farmaco (on-target/off target);
- Suscettibilità individuale (età >65 anni, genetica, malattie concomitanti);
- Comorbidità (ipertensione arteriosa, diabete mellito, insufficienza cardiaca, Ckd);
- Terapie concomitanti o interazioni farmacologiche.

È quindi importante individuare una strategia pratica, adattabile alle comorbidità, all'età, alla funzione renale e al setting (territorio vs ospedale) per la prevenzione del danno renale da farmaci. Prima di

TABELLA 3

Esempi di farmaci e relativo livello soglia di eGfr

Farmaco	Effetti avversi da accumulo	eGfr soglia di cautela (ml/min/1.73mq)
Fans	Generalmente da evitare, perché riducono la perfusione renale e aumentano rischio di nefrotossicità ed eventi Cc	Se indispensabili: usare a dosi minime, per periodi brevissimi, NON UTILIZZARE se eGfr <30 ml/min/1.73mq
Metformina	Acidosi lattica in corso di disidratazione	<45 ml/min/1.73mq NON UTILIZZARE se eGfr <30 ml/min/1.73mq
Gabapentin	Lentezza, miocloni	<60 ml/min/1.73mq
Pregabalin	Sedazione, vertigini	<60 ml/min/1.73mq
Ossicodone/codeina/morfina	Sedazione, letargia	<50 ml/min/1.73mq
Allopurinolo	Ipersensibilità, epatotossicità	<60 ml/min/1.73mq
Trimethoprim/sulfametossazolo	Iperkaliemia, ↑ creatinina	<30 ml/min/1.73mq
Amoxicillina (+/- Ac clavulanico)	Diarrea, nausea, vomito	<30 ml/min/1.73mq
Ciprofloxacina/levofloxacina	Prolungamento Qt, rottura tendinea	<50 ml/min/1.73mq
Rivaroxaban	Sanguinamento	<30 ml/min/1.73mq
Apixaban	Sanguinamento	<30 ml/min/1.73mq

somministrare un farmaco potenzialmente nefrotossico è importante la valutazione rischio/beneficio. La *tabella 4* riassume le principali strategie preventive della nefrotossicità da farmaci in pazienti con Ckd.

Stratificare il rischio prima della prescrizione

- Identificare lo stadio di Ckd (eGfr e albuminuria), valutare la presenza di età >65 anni, diabete, ipertensione, scompenso, epatopatia, ipovolemia, uso concomitante di farmaci nefrotossici;
- Calcolare eGfr con Ckd-Epi 2021 (formula con creatinina o cistatina C o formula che le considera entrambe; ci sono diversi calcolatori per Pc e smartphone) e albuminuria per valutare la classe di rischio di malattia renale cronica;
- Usare tabelle di aggiustamento della dose a seconda della eGfr e considerare alternative non nefrotossiche, quando disponibili.

Revisione sistematica della terapia "medication reconciliation"

- Mappare tutti i farmaci, inclusi Otc e fitoterapici, e ricercare combinazioni critiche, doppioni di classe e interazioni;
- Definire un piano di "deprescribing" nelle politerapie, soprattutto per gli anziani, al fine di evitare errori di assunzione;
- Nei pazienti con diabete/ipertensione privilegiare i farmaci "renoprotettivi" (es Sglt2).

"Sick-day rules" e istruzioni al paziente

- In caso di febbre vomito, diarrea, scarsa introduzione di liquidi, o infezioni intercorrenti: sospendere temporaneamente Fans, metformina, Ace-inibitori/sartani, diuretici, Sglt2, secondo protocolli personalizzati (adattare alle comorbidità e alla stabilità emodinamica del singolo paziente).

TABELLA 4

Gestione pratica del paziente con Ckd

Strategie preventive nel paziente con Ckd	
Inibizione del Raas	<ul style="list-style-type: none"> • Ace-inibitori/Arb restano terapia cardine: riducono proteinuria, fibrosi renale e mortalità cardiovascolare. • Rischi principali: iperkaliemia, Aki, ipotensione • Accettabile un aumento della creatinina fino al 30% entro 2 settimane dall'inizio • Strategie: monitoraggio ravvicinato della funzione renale ed elettroliti, sospensione in caso di 'sick days', uso di diuretici o leganti del potassio
Diabete e Ckd	<ul style="list-style-type: none"> • Sglt2-inibitori: rallentano progressione, ma aumentano rischio di ipovolemia e infezioni • Glp-1 agonisti: benefici cardiovascolari e renali, ma effetti gastroenterici • Metformina: sicura fino a eGfr ≥ 30 ml/min/1.73mq, controindicata per valori inferiori
Anemia della Ckd	<ul style="list-style-type: none"> • Obiettivo di Hb: 10-11.5 g/dl • Eritropoietine: non usare in neoplasia attiva o recente ictus • Ferro e.v. più efficace dell'orale • Nuovi farmaci (Hif-Phi): efficaci ma con dubbi di sicurezza
Imaging e procedure	<ul style="list-style-type: none"> • Mezzi di contrasto iodati: prevenzione con idratazione ev; non sospendere metformina o Ace-i/Arb • Gadolinium Rm: rischio di Nsf, evitare agenti gruppo I • Biopsia renale: rischio emorragico 1.6%, prevenibile con checklist e time-out

Monitoraggio mirato e "early warning"

- Al baseline: prima di avviare o intensificare terapie a rischio, valutare: creatinina/eGfr, elettroliti, albuminuria
- Durante il follow-up: in base al quadro clinico.

"Stewardship delle nefrotossine"

Concetto mutuato dall'antibiotic stewardship che si riferisce all'insieme di strategie, interventi e programmi clinici finalizzati a ridurre l'esposizione dei pazienti a farmaci o sostanze potenzialmente nefrotossiche, mantenendo al contempo l'efficacia terapeutica.

In ambito ospedaliero, si basa sull'implementazione di alert informativi e liste locali di nefrotossine, istituzione di audit periodici di appropriatezza, consulenza farmacologica/nefrologica per i casi complessi.

Gli strumenti emergenti (alert elettronici per Aki, modelli predittivi, mHealth) offrono il vantaggio di una migliore comunicazione, riduzione errori

e maggior coinvolgimento paziente. In conclusione, la nefrotossicità indotta da farmaci è un determinante modificabile dell'evoluzione della Ckd. La cura del paziente con Ckd richiede un approccio sistemico, monitoraggio attento della terapia farmacologica, prudenza nelle procedure diagnostiche, integrazione delle tecnologie di supporto e coinvolgimento attivo del paziente. Protocolli di monitoraggio personalizzati, l'impiego di biomarcatori sono strumenti chiave per ridurre l'incidenza di Aki, garantendo la protezione della funzione renale senza compromettere l'efficacia delle terapie in pazienti complessi. La sicurezza deve essere parte integrante della pratica nefrologica quotidiana.



Attraverso il presente **QR-Code** è possibile visualizzare con tablet/smartphone la bibliografia