

IN DEPTH REVIEW

Problematiche farmacologiche e nutrizionali nella paziente gravida in dialisi cronica



Michele Giannattasio¹, Federica Giannattasio², Giuseppe Gernone³

in nome del Gruppo di Studio "Rene e Gravidanza" della Società Italiana di Nefrologia

(1) Dipartimento Nefrodialitico Città di Bari Hospital. Sede Direzionale: Clinica "Mater Dei" Bari

(2) Dottore in Scienze Biosanitarie Università degli Studi di Bari

(3) Unità Operativa a Valenza Dipartimentale di Nefrologia e Dialisi: Putignano ASL Bari

Corrispondenza a: Michele Giannattasio; Via SF Hahnemann 2 70126 Bari; E-mail: michele.giannattasio@libero.it

Abstract

Molte delle informazioni relative alla sicurezza dei farmaci durante la gravidanza (G.) sono state ottenute molti anni fa, prima che le donne gravide fossero escluse dai protocolli di studio sui farmaci per gli eventuali rischi fetali, in quanto studi randomizzati in G. risultano complessi e considerati non etici. Per le stesse motivazioni non vi sono studi clinici randomizzati controllati condotti in gravide dializzate. Rispetto al soggetto normale, inoltre, la farmacocinetica e la farmacodinamica in questa tipologia di pazienti è influenzata sia dalla G. sia dallo stato di Uremia cronica terminale sia dalle tecniche di dialisi. La Malnutrizione calorico-proteica (Protein energy wasting - PEW) è, infine, largamente presente nei soggetti in dialisi. Sintomi quali nausea e vomito presenti in oltre l'85 % delle G. possono aggravarla. È necessario pertanto adottare misure precise di prevenzione della PEW e di controllo periodico dell' incremento ponderale in gravidanza.

Parole chiave: dialisi, farmaci, gravidanza, malnutrizione, rene

Pharmacological and nutritional problems in pregnant patient on chronic dialysis

Many of information on the safety of drugs during pregnancy were obtained many years ago, before the pregnant women were excluded from the study protocols for possible fetal risks. Because randomized trials in pregnancy are complex and considered unethical. For the same reasons, there are no randomized controlled trials in pregnant women on dialysis. Moreover Compared to the normal subject, the pharmacokinetics and pharmacodynamics in these patients are influenced or by pregnancy or from dialysis techniques or from chronic uremia. Protein energy wasting - PEW - is largely present in dialysis subjects. Nausea and vomiting are present in over 85% of pregnancy and may aggravate PEW. Therefore, it is necessary to adopt specific measures to prevent the PEW as well as periodic inspections of weight gain during pregnancy.

Key words: dialysis, drugs, kidney, malnutrition, pregnancy

Molte delle informazioni relative alla sicurezza dei farmaci durante la gravidanza (G.) sono state ottenute molti anni fa, prima che le donne gravide fossero escluse dai protocolli di

studio sui farmaci per gli eventuali rischi fetali, in quanto studi randomizzati in G. risultano complessi e considerati non etici. La maggior parte dei farmaci utilizzati, quindi, non risulta testato né in gruppi di donne non gravide né in stato di G. I dati disponibili derivano spesso da prove indirette (ad es. studi su animali), da studi osservazionali o case report che possono avere numerosi fattori confondenti. Inoltre anche in pediatria circa il 75% dei farmaci utilizzati non è stato testato nei bambini [1].

Una raccomandazione basata sul buon senso è quella di utilizzare farmaci con un consolidato profilo di sicurezza, limitando l'uso di quelli potenzialmente meno sicuri ai casi in cui non esiste un'alternativa valida [1] [2]. Per le stesse motivazioni non vi sono studi clinici randomizzati controllati condotti in gravide dializzate che possano fornirci dati relativi a durata, frequenza o prescrizione della terapia dialitica in G. né studi riguardanti l'assistenza ostetrica di tali pazienti. D'altronde gli studi di tipo farmacologico e nutrizionale nella gravida in dialisi cronica esprimono accanto a raccomandazioni di livello più forte anche indicazioni di grading non elevato, nonché suggerimenti derivati da studi non classificati ma che tuttavia non vanno sottovalutati dato che possono riflettere condizioni cliniche in continua evoluzione [3].

È evidente che rispetto al soggetto normale la farmacocinetica e la farmacodinamica in questa tipologia di pazienti è influenzata sia dalla G. sia dallo stato di Uremia cronica terminale sia dalle tecniche di dialisi. Sfortunatamente le conoscenze relative a queste modificazioni sulla farmacocinetica e sulla farmacodinamica sono allo stato attuale molto limitate [4].

I principali fattori che possono influenzare la farmacocinetica in dialisi sono riportati nella Tabella 1.

Tabella 1. Principali fattori in grado di influenzare la farmacocinetica in dialisi

Fattori legati al farmaco

- Peso molecolare
- Legame proteico
- Volume di distribuzione
- Volume e conformazione della molecola
- Idrosolubilità e carica elettrica

Fattori legati al paziente

- Funzione renale residua
- Modificazioni della quota di eliminazione non renale
- Variazioni del volume di distribuzione
- Interferenza con altri farmaci
- pH ematico
- Ipoalbuminemia

Fattori legati alla Dialisi

- Modalità (diffusiva, convettiva, mista) (CAPD, APD)
- Dose dialitica, prediluizione o postdiluzione
- Caratteristiche della membrana impiegata

Tabella modificata da "Farmacocinetica degli antibiotici nelle terapie sostitutive renali continue (CRRT)", Santo Morabito, Valentina Pistolesi, Umberto Maggiore, Enrico Fiaccadori, Alessandro Pierucci. G Ital Nefrol 2012; 29 (4): 425-444

L'efficienza della rimozione dialitica di un farmaco dipende anzitutto dalle sue proprietà fisico-chimiche: peso molecolare ridotto (<500 D) ed elevata solubilità in acqua ne favoriscono la rimozione, al contrario, un elevato legame proteico ed un aumentato volume di distribuzione ne riducono la clearance dialitica. Tale processo avviene principalmente per diffusione passiva e prevalentemente secondo il gradiente di concentrazione, ma anche, se la molecola è solubile in acqua, grazie al trasporto per convezione attraverso l'ultrafiltrazione dell'acqua plasmatica. Altri fattori che influenzano la rimozione dialitica di un farmaco comprendono il tipo di membrana e la sua superficie, la velocità del flusso ematico nonché la frequenza e la durata della dialisi. Va ricordato che il trasporto attraverso la membrana dialitica è possibile solo per i soluti più piccoli dei pori della membrana utilizzata. La diffusione, pertanto, si riduce man mano che le dimensioni del soluto si avvicinano a quelle dei pori. Una rimozione significativa dei soluti relativamente grandi è possibile solo per convezione. Molti farmaci hanno un PM inferiore a 500 D, ma anche molecole più grosse, come la Vancomicina (1448 D) o la Teicoplanina (1878 D) possono attraversare facilmente le membrane high-flux (cut-off intorno a 20.000 –30.000 D) comunemente usate in HD high-flux, HDF e HF in dialisi intermittente o continua (CRRT). Solo le membrane cellulose, offrono una barriera significativa ai farmaci.

Bisogna ricordare che le proprietà farmacologiche influenzanti la rimozione di un farmaco in emodialisi si applicano anche alla dialisi peritoneale che però di solito è meno efficiente [5].

I farmaci, quindi, devono essere somministrati o supplementati dopo la dialisi al fine di rimpiazzarne la quota eventualmente rimossa dal trattamento; inoltre poiché l'entità della dose supplementare deriva da studi effettuati utilizzando membrane non sintetiche e a basso flusso, essa dovrebbe essere aumentata empiricamente almeno del 50% quando i pazienti vengono trattati con dializzatori sintetici e ad alto flusso. Ciò riguarda anche i regimi di dialisi prolungata (CVVH/CVVHD/CVVHDF/IHD), effettuata con membrane ad alta permeabilità, in cui si realizza un'elevata clearance del farmaco [6] (full text) [7].

I nomogrammi relativi alle dosi, l'uso di tabelle e raccomandazioni sono certamente utili ma non necessariamente associati a migliori outcomes; il medico, infatti, deve sempre utilizzare il proprio giudizio clinico per la valutazione di ogni singola situazione, scegliere un regime terapeutico in base alle caratteristiche di quel paziente, rivalutando continuamente la risposta alla terapia [8].

Per quel che riguarda i fattori correlati al paziente, occorre considerare, nella farmacocinetica, anzitutto i processi relativi all'assorbimento relativi alla via di somministrazione orale o parenterale e nel primo caso gli effetti derivanti dal primo passaggio epatico; vanno valutati poi il legame alle proteine plasmatiche, il volume di distribuzione del farmaco, la presenza di metaboliti attivi, l'azione a livello dei recettori tissutali ed infine i processi di eliminazione tra cui il più influente è rappresentato dalla funzione renale residua [9]. Purtroppo l'equazione di Cockcroft-Gault [10], nonostante le sue limitazioni, rimane ancora quella più utilizzata per questo scopo e per calcolare quindi la dose dei farmaci da somministrare; ciò malgrado siano attualmente disponibili formule più accurate per la stima del filtrato glomerulare correlate all'uso di specifici metodi di standardizzazione (IDMS - Isotope Dilution Mass Spectroscopy) per il dosaggio della creatinina (metodi di misura cosiddetti Tracciabili). Tali formule, tuttavia, non sono applicabili durante la G. per le note modificazioni funzionali renali. Una stima più accurata del GFR, soprattutto per i livelli più avanzati della malattia renale, si può ottenere attraverso il calcolo della media aritmetica tra clearance della creatinina e quella dell'urea [11].

Tabella 2. Funzioni della Placenta

Funzioni che nell'individuo adulto sono svolte da:

- Apparato respiratorio
- Apparato gastro-intestinale
- Fegato
- Reni

Insostituibili funzioni:

- endocrine (corrispondenza con ormoni prodotti nell'adulto da ipotalamo, ipofisi, surrene e ovaio)
- metaboliche
- immunologiche
- enzimatiche
- di deposito di scorte energetiche (glicogeno)

Ai problemi di farmacocinetica legati allo stato di uremia cronica ed alla dialisi vanno sommati quelli che scaturiscono dai cambiamenti fisiologici durante la G che praticamente interessano tutti gli organi. La nostra conoscenza di come questi cambiamenti influenzino la farmacocinetica e la farmacodinamica è ancora molto limitata [4].

V'è, inoltre, un organo molto importante, la placenta che regola i meccanismi di scambio materno-fetale ed ha importanti funzioni (Tabella 2).

La cosiddetta barriera placentare regola gli scambi materno-fetali attraverso vari meccanismi (Tabella 3).

Il passaggio transplacentare dei farmaci dipende dal peso molecolare (<600 Da), è inversamente proporzionale al grado di ionizzazione ma direttamente proporzionale al grado di liposolubilità ed alla concentrazione nel sangue materno.

Gli Xenobiotici con peso molecolare minore di 600 D attraversano la placenta per diffusione passiva, mentre composti di più di 1000 D quali eparina e insulina, la superano molto male. Invece, il passaggio di farmaci a basso peso molecolare, altamente liposolubili e con basso legame alle proteine plasmatiche, dipenderà principalmente dal flusso ematico materno-fetale e dall'intervento di un eventuale trasportatore di membrana.

Riguardo il passaggio transplacentare bisogna anche ricordare che il sinciziotrofoblasto possiede una permeabilità ai farmaci maggiore rispetto a quanto suggerito dal termine "barriera placentare" quindi la maggior parte dei farmaci può passare dalla circolazione materna a quella fetale.

Tabella 3. Meccanismi di trasporto materno-fetale

Diffusione semplice

Diffusione facilitata (il substrato è spostato secondo gradiente con velocità maggiore alla diffusione semplice attraverso proteine vettrici di membrana)

Trasporto attivo (contro gradiente e grazie a proteine vettrici di membrana)

Pinocitosi (la sostanza è inglobata in una invaginazione della membrana trofoblastica)

Degradazione

Sintesi placentare

Nel valutare i rischi relativi all'uso di farmaci in G. bisogna, infine, considerare: durata del trattamento farmacologico e teratogenicità dei farmaci. Nel primo caso, le possibili sequele derivanti dall'esposizione al farmaco dipendono dalla fase di sviluppo del feto e dalla durata del trattamento, appunto, per cui il pericolo rappresentato dal farmaco può essere limitato nel tempo. Di fatto l'esposizione a sostanze dannose durante la fase preimpianto (che va dal concepimento al 17° giorno) ha un effetto "tutto o nulla" in quanto le cellule sono totipotenti. Eventuali danni conseguenti all'esposizione a teratogeni possono provocare la morte di una o più cellule. Se il danno interessa tutte le cellule si verificherà un aborto, altrimenti le cellule danneggiate verranno perse e rimpiazzate da cellule totipotenti senza alcun danno per l'embrione. Dopo il 17° giorno dal concepimento inizia la differenziazione embrionale con lo sviluppo degli organi. Danni conseguenti ad esposizione a teratogeni che intervengono nel periodo embrionario possono provocare malformazioni degli organi. A seconda dell'epoca di esposizione le malformazioni possono interessare organi differenti. Dalla 12ª settimana dal concepimento gli organi sono completamente formati e il feto inizia a crescere. Danni che intervengono nel periodo fetale riguardano la crescita degli organi o provocano alterazioni di tipo deformativo, non malformativo, o alterazioni della loro funzione. Ad esempio il SNC è particolarmente sensibile nel secondo trimestre di G.

Inoltre, va rilevato che il riconoscimento di uno stato di G. di solito avviene intorno alla 6ª settimana di amenorrea, cioè quando sono già iniziati i vulnerabili processi di differenziazione ed organogenesi dell'embrione. Pertanto al momento della diagnosi di G. è possibile che la donna sia già stata esposta inconsapevolmente ad agenti teratogeni o all'assunzione di farmaci controindicati in G. [12]. In realtà i farmaci di uso corrente dimostratisi teratogeni secondo i criteri della medicina basata sulle evidenze (EBM) sono circa 30 e sono un numero ristretto anche i farmaci assolutamente controindicati durante l'allattamento [12].

I meccanismi mediante i quali agenti ambientali (tra cui alcuni farmaci) determinano un danno embrio-fetale sono in gran parte sconosciuti; ad oggi ne sono stati identificati solo alcuni, tra cui l'antagonismo della pathway dei folati, il danneggiamento delle cellule delle creste neurali, l'induzione di stress ossidativo, il danno vascolare e quello mediato da specifici recettori o enzimi. Inoltre l'effetto teratogeno è specie-specifico e dipende dalla predisposizione genetica (della madre e dell'embrione-feto) [13].

In ultimo sebbene ci siano dei farmaci con provato effetto teratogeno (ACE-i e ARBs, FANS, Tacrolimus, MMF, Trastuzumab, Talidomide) [14], ciò non può essere dimostrato per molti di essi, specialmente nel caso di nuovi farmaci. Pertanto nel valutare il rischio è anche necessario considerare il beneficio per il bambino risultante da un adeguato trattamento della madre. Per esempio, la terapia con farmaci antiepilettici è indispensabile, perché l'epilessia non trattata mette in pericolo il bambino, almeno tanto quanto la somministrazione di anticonvulsivanti. Perciò tutti i trattamenti cronici dovrebbero essere riesaminati durante la G e, quelli controindicati, interrotti o modificati [15] [2]. Ad esempio, l'esposizione durante il primo trimestre di G. non produce una specifica fetopatia da ACE-inibitori ma è associata ad un aumento della frequenza di malformazioni congenite nei neonati 2 volte maggiore. Si suggerisce quindi di evitare l'uso di ACE-I o ARB in donne in età fertile per le quali sono disponibili altri farmaci antipertensivi più sicuri per il feto (Grado 2C) [15] [16].

Iperensione arteriosa, anemia e metabolismo minerale rappresentano un problema terapeutico nella gravida in dialisi cronica. Farmaci quali Metildopa, Labetalolo, Nifedipina o Idralazina sono considerati sicuri ed efficaci in G; tuttavia, a causa della tachicardia riflessa, l'idralazina non è raccomandata in monoterapia per via orale; essa può essere associata, se necessario, a metildopa o labetalolo considerando che dosi superiori a 100 mg al giorno sono associate ad un aumentato rischio di sviluppare lupus eritematoso, in particolare nelle donne acetilatrici lente. L'uso poi di nifedipina a rilascio immediato (per via orale o sublin-

guale) non è consigliato perché può causare rapide e significative diminuzioni della pressione arteriosa [17] [18]. L'obiettivo è un valore di pressione arteriosa post-dialisi minore di 140/90 mmHg, evitando rigorosamente l'ipotensione intradialitica [15].

Durante la G. si assiste ad un aumento del volume plasmatico di circa il 50% mentre la massa dei globuli rossi aumenta solo del 18-25%; tale discrepanza conduce ad una sorta di emodiluizione con conseguente anemia fisiologica della G. [19] (full text). L'anemia materna è stata correlata con aumentata mortalità infantile, parto pretermine e perdita fetale in numerosi studi basati però su pazienti non in dialisi. Essa dovrebbe essere corretta da adeguate dosi di ESAs, poiché è stato dimostrato che l'eritropoietina non supera la barriera placentare, è sicura e non teratogena in G. [19] (full text). Può essere necessario incrementare la dose a volte anche del 50-100% per ottenere livelli di emoglobina superiori a 10-11 g/dl con concentrazioni di ematocrito sopra 30-35% [3] [20]. Contestualmente è necessaria una supplementazione di ferro e vitamine il cui fabbisogno è spesso aumentato in queste pazienti. Il fabbisogno di ferro, che già normalmente è un problema nelle donne gravide, può essere maggiore nelle gravide in dialisi, poiché in questo periodo sono necessari circa 800 mg di ferro: quasi 300 mg vengono utilizzati dal feto, almeno 25 mg occorrono per la placenta e circa 500 mg per l'aumento dei globuli rossi [21] (full text). La supplementazione di ferro dovrebbe iniziare il più presto possibile, anche solo in presenza di lieve carenza e di livelli di emoglobina normali, allo scopo di raggiungere livelli di saturazione della transferrina superiori al 30% e ferritinemie superiori a 300 mg [15]. Nei casi refrattari, è possibile utilizzare ferro per via endovenosa tenuto conto che nelle fasi più avanzate della G., fino all' 80-90% di ferro parenterale può essere depositato nel feto: è perciò necessario somministrarlo in piccole dosi [3] [22].

Lo sviluppo dell'unità feto-placentare, inoltre, richiede un adeguato trasferimento di calcio allo scheletro fetale. Esso è fornito dalla madre che, nonostante un fenomeno reattivo di rimaneggiamento osseo, subisce un bilancio calcico negativo. I principali cambiamenti dell'osso materno includono un maggiore assorbimento intestinale di calcio (ruolo svolto dalla vitamina D), l'azione del peptide correlato all'ormone paratiroideo (PTHrP), che mostra un'omologia con il frammento N-terminale dell'ormone paratiroideo, ed i cambiamenti locali determinati dal recettore attivatore del fattore nucleare kappa B ligando/osteoprotegerina (RANKL/OPG). Il rapporto relativo di OPG e RANKL nel microambiente osseo può determinare il numero degli osteoclasti attivi, il tasso di riassorbimento osseo, e la massa ossea. Il riassorbimento di calcio è in parte controbilanciato da un aumento del processo anabolizzante mediato da IGF1 (insulin-like growth factor 1 o somatomedina C) a sua volta stimolato dal PGH (placental growth hormone) che a livello dell'osso induce la sintesi di aggregati proteoglicani (proteoglicano contenente condroitin solfato e conosciuto anche come: Cartilage Specific Proteoglycan Core Protein - CSPCP), collagene di tipo VI e IX, proteine di legame e la proliferazione cellulare. Altri agenti potenzialmente attivi su IGF1 sono Prolattina (PRL) ed Estrogeni (E). Tale processo di formazione ossea reattiva, tuttavia, non impedisce il realizzarsi di un bilancio osseo negativo per la madre. Il gradiente di calcio placentare è sostenuto dalla pompa placentare del calcio, la cui attività è influenzata dal PTH fetale e dal PTHrP [23] (full text). Pertanto la supplementazione di vitamina D (può essere richiesto un incremento della dose in G a causa della conversione della D3 25-idrossivitamina placentare) e di chelanti del fosforo a base di calcio sono da considerare sicuri ed efficaci durante la G. Nelle pazienti in dialisi, la supplementazione di vitamina D dovrebbe essere guidata dai livelli di mono e di-idrossilati della vitamina D, della calcemia e della fosfatemia. L'uso dei chelanti a base di calcio può non essere necessaria se viene raggiunto l'obiettivo di una elevata efficienza dialitica mentre il Sevelamer può influire negativamente sull'ossificazione fetale [3]. Scarse, infine, sono le evidenze sull'uso di Cina-

calcet e sugli analoghi della Vitamina D. Non vi sono studi clinici sull'uso del Cinacalcet in donne in G. e gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti su G., parto o sviluppo post-natale. Alcuni Case report confermano l'assenza di teratogenicità ed i benefici della riduzione degli effetti soppressivi dell' ipercalcemia materna sullo sviluppo fetale delle paratiroidi col recupero della normale funzione paratiroidea nel periodo neonatale [24] [25]. Non esistono dati adeguati sull'uso del paracalcitolo in donne in G.: studi eseguiti sugli animali hanno rivelato tossicità riproduttiva, ma il rischio potenziale nell'uomo non è noto. Di conseguenza, in G. il paracalcitolo non deve essere utilizzato a meno che non risulti assolutamente necessario ovvero solo se i potenziali benefici giustificano i potenziali rischi per il feto (Drug ratings in G. - US Food and Drug Administration: C) [26].

La position paper di Cabiddu G e coll riporta in forma aggiornata i farmaci anti-ipertensivi, antibiotici, immunosoppressivi, etc. di prima scelta ovvero relativamente sicuri qualora assolutamente necessari nella gravida con malattia renale cronica [27].

Una malnutrizione calorico-proteica (Protein energy wasting - PEW) è presente, come noto, nel 20-70 % dei soggetti in dialisi (con una media del 40 %); sintomi quali nausea e vomito presenti in oltre l'85 % delle G. possono aggravarla [4] [28] (full text) [29]. Questi fenomeni sono collegati al rallentamento dello svuotamento gastrico conseguente alla ridotta motilità ed all'aumento della pressione intragastrica, ad una ridotta motilità di intestino e colecisti per gli elevati livelli di progesterone che riducono la contrattilità delle cellule muscolari lisce e ad un certo grado di congestione epatica conseguente ad un aumentato ritorno venoso a livello portale [4]. È necessario pertanto adottare misure di prevenzione della PEW che prevedono uno screening periodico per malnutrizione comprendente determinazione della sAlb e sPrealb, controllo periodico del peso corporeo, BMI (body mass index), DPI (dietary protein intake), DEI (dietary energy intake), SGA (subjective global assessment) e valutazioni antropometriche (ad es. plicometria, circonferenza addominale etc) [29] e conseguentemente una dieta adeguata dal punto di vista proteico e calorico. Essa dovrebbe essere priva di restrizioni e ricca di proteine (1.5 - 1.8 g/Kg/die) con almeno il 50 % di proteine ad alto valore biologico, ma anche normosodica (ca 100 mmol/die), in particolare in prossimità del parto, perché una restrizione di sale può indurre ipovolemia con conseguente ipoperfusione placentare. L'aumento di peso nel corso della G. deve essere attentamente monitorato, cercando di evitare la disidratazione e l'ipotensione. Esso è stimato in circa 300 g/settimana durante il secondo trimestre e 300-500 g/settimana nel terzo trimestre [3] [15] [29] [30] [31] (full text).

Una nutrizione parenterale intradialitica (IDPN) può essere presa in considerazione, se necessario, durante la G. o l'allattamento [29].

Bibliografia

[1] Giacoia GP, Birenbaum DL, Sachs HC et al. The newborn drug development initiative. *Pediatrics* 2006 Mar;117(3 Pt 2):S1-8

[2] Hooton TM, Gupta K, Urinary tract infections and asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Up to Date* 2016

[3] Cabiddu G, Castellino S, Gernone G et al. Best practices on pregnancy on dialysis: the Italian Study Group on Kidney and Pregnancy. *Journal of nephrology* 2015 Jun;28(3):279-88

[4] Mattison DR. *Clinical Pharmacology During Pregnancy*: 2013 Elsevier Inc

[5] Paton TW, Cornish WR, Manuel MA et al. Drug therapy in patients undergoing peritoneal dialysis. *Clinical pharmacokinetic considerations. Clinical pharmacokinetics* 1985 Sep-Oct;10(5):404-25

[6] Matzke GR, Aronoff GR, Atkinson AJ Jr et al. Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease-a clinical update from *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*. *Kidney international* 2011 Dec;80(11):1122-37 (full text)

[7] Mohammad RA, Eschenauer GA, Matzke GR: *Drug Therapy in Renal Failure in Textbook of Critical Care* 6th Ed. 2011

- [8] Cervelli MJ, Russ GR: Principles of drug therapy, dosing, and prescribing in CKD and RRT in *Comprehensive Clinical Nephrology* 5° Ed 2015
- [9] Jefferson JA, Thurman JM, Schrier RW: Pathophysiology and Etiology of Acute Kidney Injury in *Comprehensive Clinical Nephrology* 5° Ed 2015
- [10] Cockcroft DW, Gault MH Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16(1):31-41
- [11] Matzke GR, Nolin TD: Principles of drug therapy in patients with reduced renal function. In Gilbert SJ and Weiner DE. *NKF Primer on kidney diseases* 6th ed 2014
- [12] Marin M, Marin G.: *Farmaci in Gravidanza e Allattamento* (Epub Jun 2016)
- [13] Lüllmann H, Mohr K, Ziegler A, Bieger D. *Color Atlas of Pharmacology*. 2000 Georg Thieme Ver-lag, Rüdigerstrasse 14, D-70469 Stuttgart, Germany. Thieme New York, 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001
- [14] Morgan TM, Jones DP, Cooper WO et al. Renal teratogens. *Clinics in perinatology* 2014 Sep;41(3):619-32
- [15] Alkhunaizi A, Melamed N, Hladunewich MA et al. Pregnancy in advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Current opinion in nephrology and hypertension* 2015 May;24(3):252-9
- [16] August P. Angiotensin converting enzyme and receptor blockers in pregnancy UP-TO-DATE 2016
- [17] Seely EW, Ecker J Clinical practice. Chronic hypertension in pregnancy. *The New England journal of medicine* 2011 Aug 4;365(5):439-46
- [18] Magee LA Treating hypertension in women of child-bearing age and during pregnancy. *Drug safety* 2001;24(6):457-74
- [19] Kowalska-Karika A, Maciejewski T, Niemiec KT et al. The role and regulation of secretion of erythropoietin in pregnancy. *Medycyna wieku rozwojowego* 2013 Jul-Sep;17(3):270-5 (full text)
- [20] Grossman S, Hou S: *Obstetrics and Gynecology in Handbook of Dialysis* 3rd Ed.2000 by JT Daurgidas
- [21] Burke RM, Leon JS, Suchdev PS et al. Identification, prevention and treatment of iron deficiency during the first 1000 days. *Nutrients* 2014 Oct 10;6(10):4093-114 (full text)
- [22] Reddy SS, Holley JL Management of the pregnant chronic dialysis patient. *Advances in chronic kidney disease* 2007 Apr;14(2):146-55
- [23] Sanz-Salvador L, García-Pérez MÁ, Tarín JJ et al. Bone metabolic changes during pregnancy: a period of vulnerability to osteoporosis and fracture. *European journal of endocrinology* 2015 Feb;172(2):R53-65 (full text)
- [24] Horjus C, Groot I, Telting D et al. Cinacalcet for hyperparathyroidism in pregnancy and puerperium. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism* : JPEM 2009 Aug;22(8):741-9
- [25] Nadarasa K, Bailey M, Chahal H et al. The use of cinacalcet in pregnancy to treat a complex case of parathyroid carcinoma. *Endocrinology, diabetes & metabolism case reports* 2014;2014:140056
- [26] Paricalcitol: Drug information. Up to Date 2016
- [27] Cabiddu G, Castellino S, Gernone G et al. A best practice position statement on pregnancy in chronic kidney disease: the Italian Study Group on Kidney and Pregnancy. *Journal of nephrology* 2016 Jun;29(3):277-303
- [28] Fouque D, Vennegoor M, ter Wee P et al. EBPG guideline on nutrition. *Nephrology, dialysis, transplantation* : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2007 May;22 Suppl 2:ii45-87 (full text)
- [29] Ikizler TA, Cano NJ, Franch H et al. Prevention and treatment of protein energy wasting in chronic kidney disease patients: a consensus statement by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *Kidney international* 2013 Dec;84(6):1096-107
- [30] Brookhyser J, Wiggins K Medical nutrition therapy in pregnancy and kidney disease. *Advances in renal replacement therapy* 1998 Jan;5(1):53-63
- [31] European Society of Gynecology (ESG)., Association for European Paediatric Cardiology (AEPC)., German Society for Gender Medicine (DGesGM). et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal* 2011 Dec;32(24):3147-97 (full text)