

Tossici ambientali e tossicità renale diretta da farmaci. Antibiotici

Articoli originali

Silvana Savoldi

S.C. Nefrologia e Dialisi, ASL TO4, Torino, Italia



Simonetta Savoldi

Corrispondenza a:

Dott.ssa Silvana Savoldi
S.C. Nefrologia e Dialisi
Ospedali di Cirié, Chivasso e Ivrea, ASL TO4
via Battitore 7/9, Cirié (TO)
tel:011 9217315
cell:348 8808614
E-mail: ssavoldi@aslo4.piemonte.it

ABSTRACT

Gli antibiotici sono una causa relativamente comune di danno renale acuto che si verifica principalmente nei pazienti con fattori di rischio sottostanti. Le reazioni avverse da antibiotici possono essere classificate di tipo A quando sono prevedibili, ne conosciamo la causa e spesso sono dose dipendenti e di tipo B quando si manifestano in modo imprevedibile, sono indipendenti dalla dose e dovuti a fenomeni di ipersensibilità e/o immunoallergici. Tutti i compartimenti del rene sono soggetti a danno da antibiotici che, dal punto di vista clinico, si traducono in disfunzioni tubulari, insufficienza renale acuta, sindrome nefritica e insufficienza renale cronica. I farmaci maggiormente responsabili sono vancomicina, aminoglicosidi e beta lattamine. La comparsa di insufficienza renale acuta correla con la durata della degenza ed il rischio di morte. Diventa quindi di fondamentale importanza clinica conoscere gli antibiotici con potenziale effetto nefrotossico in modo da stabilirne il dosaggio sulla base della funzione renale e correggere tutti i fattori che ne possono potenziare la tossicità.

PAROLE CHIAVE: nefrotossicità, tossicità renale diretta da antibiotici, antibiotici, reazioni avverse da farmaci

Introduzione

Dal rapporto nazionale sull'uso dei farmaci in Italia nel 2018 [1], la spesa per antimicrobici per uso sistemico si aggira intorno ai 3 miliardi di Euro che rappresenta una percentuale sul totale di spesa del 13%. Gli antimicrobici generali per uso sistemico rappresentano la terza categoria terapeutica a maggior spesa pubblica per il 2018 (48,23 euro pro capite). Il posizionamento complessivo di questa categoria è prevalentemente giustificato dalla spesa derivante dall'acquisto di questi medicinali da parte delle strutture sanitarie pubbliche (35,16 euro pro capite); al contrario il contributo dato dall'assistenza farmaceutica convenzionata risulta di minore entità (13,07 euro pro capite). La dose definita giornaliera (DDD) è stata calcolata di 23 che significa che sono state prescritte 23 DDD di antibiotici ogni mille abitanti al giorno e si può considerare che 23 persone su 1000, cioè il 2.3%, hanno ricevuto in media ogni giorno una DDD di antimicrobici. Prevalenza d'uso e spesa sono più elevati in età pediatrica per poi diminuire nell'età adulta e innalzarsi sopra i 55 anni di età. Le categorie a maggior consumo sono le associazioni di penicilline, i chinoloni, le cefalosporine di III e IV generazione. Vi sono importanti differenze d'uso tra le regioni italiane, le dosi prescritte variano da 11,2 della P.A. di Bolzano a 24,7 della Campania che, insieme a Umbria, Calabria, Puglia, Lazio, Marche e Basilicata, sono le regioni con dosi e costo medio per giornate di terapia superiori alla media nazionale. Questi dati dimostrano che in Italia vi è un enorme consumo di antibiotici e che probabilmente le differenze d'uso rappresentano anche livelli diversi di appropriatezza.

Gli antibiotici, come noto, sono una causa relativamente comune di danno renale acuto che si verifica principalmente nei pazienti con fattori di rischio sottostanti. Le reazioni avverse da antibiotici possono essere classificate di tipo A quando sono prevedibili, ne conosciamo la causa e spesso sono dose dipendenti e di tipo B quando si manifestano in modo imprevedibile, sono indipendenti dalla dose e dovuti a fenomeni di ipersensibilità e/o immunoallergici [2]. La malattia renale indotta da farmaci è una causa frequente di disfunzione renale, tuttavia è necessario uno standard per identificare e caratterizzare lo spettro di questi disturbi. Un gruppo di esperti internazionali ha definito quattro fenotipi per la malattia renale indotta da farmaci basati sulla presentazione clinica: insufficienza renale acuta (IRA) sia di tipo A che B; nefropatia glomerulare (rara e non segnalata senza IRA); danno tubulare con lesioni isolate o generalizzate; infine nefropatia da calcoli o da cristalluria [3].

Epidemiologia

Durante l'ospedalizzazione è frequente la comparsa di IRA, in corso di terapia antibiotica; un recente lavoro, che analizza esclusivamente pazienti in terapia antimicrobica, riporta un'incidenza di poco meno del 20% durante un anno di osservazione. I pazienti che hanno sviluppato IRA erano più frequentemente ipertesi e diabetici ed assumevano farmaci nefrotossici concomitanti. I farmaci maggiormente responsabili erano vancomicina, aminoglicosidi e beta lattamine. La comparsa di IRA correlava in modo significativo con il rischio di morte [4].

Nel registro di farmacovigilanza francese il 3% delle reazioni avverse sono classificate come IRA; di queste il 15% ha necessitato dialisi. Nel 30% dei casi il farmaco responsabile è un antibiotico. Gli antibiotici più facilmente implicati sono gli aminoglicosidi, le beta lattamine e i chinolonici [5].

L'epidemiologia dell'IRA nelle terapie intensive usando i criteri KDIGO supera il 50%; aminoglicosidi e glicopeptidi sono in terapia del 10% dei pazienti con IRA. La presenza di ipertensione, diabete, patologia cardiovascolare e severità della malattia all'ingresso sono fattori di rischio di sviluppare IRA. La severità dell'IRA si associa ad aumento della mortalità e la funzione renale alla dimissione è peggiore nei pazienti che avevano sviluppato IRA [6]. Nel paziente critico avvengono modificazioni

della farmacocinetica che coinvolgono soprattutto la clearance del farmaco con possibilità di raggiungere elevati livelli di antibiotico nel sangue e conseguente tossicità. Gli antibiotici più usati nelle terapie intensive sono la vancomicina, il merrem, le cefalosporine e la piperacillina, tutti con una clearance renale [7].

Farmaci più frequentemente in causa

Vancomicina

L'incidenza di nefropatia da vancomicina varia dal 5 al 40% in relazione anche ai fattori di rischio presenti ed ai livelli ematici di vancomicina. Il meccanismo con cui si verifica la nefrotossicità, per quanto non completamente chiarito, è riconducibile ad un danno cellulare secondario a ossidazione e disfunzione mitocondriale con susseguente apoptosi cellulare. La nefrotossicità si manifesta generalmente fra il 4° e 8° giorno di terapia [8].

Dal punto di vista morfologico, la vancomicina può produrre lesioni riconducibili a Necrosi Tubulare Acuta (ATN) con ostruzione tubulare dovuta a cilindri composti da aggregati di vancomicina e uromodulina [9] ma anche nefriti tubulo-interstiziali acute con possibili granulomi [10].

L'incidenza di nefrotossicità da vancomicina aumenta con l'aumentare dei livelli ematici e vi è una associazione con livelli ematici superiori a 15 mg/dl, con l'essere ricoverati in terapia intensiva e con il concomitante impiego di altri farmaci nefrotossici [11]. L'incidenza di nefrotossicità sembra maggiore con la somministrazione intermittente rispetto alla continua ed i livelli che devono essere mantenuti, per evitare tossicità, nella somministrazione continua sono tra 20 e 30 mg/l [12].

Per ottimizzare l'uso della vancomicina nel trattamento di infezioni gravi causate da MRSA (massimizzare l'efficacia clinica e ridurre al minimo il rischio di IRA), le ultime linee guida raccomandano di mirare a un rapporto AUC / MIC_{BMD} da 400 a 600 (ipotizzando una MIC_{BMD} di 1 mg / L) in pazienti sia adulti che pediatrici. L'AUC deve essere monitorata utilizzando 2 concentrazioni postdose (ovvero, una concentrazione massima misurata dopo la fase iniziale di distribuzione tissutale della vancomicina e un livello minimo misurato prima della dose successiva), utilizzando preferibilmente programmi software con metodo Bayesiano. Il monitoraggio del trough-level potrebbe essere insufficiente a guidare il dosaggio di vancomicina in tutti i pazienti [13].

Molti sono i fattori di rischio segnalati; i più frequenti sono la dose di farmaco sopra i 4 gr/die, i livelli ematici sopra 15 mg/l, la durata della terapia, l'età, il peso corporeo, la funzione renale, la concomitante somministrazione di altri farmaci nefrotossici e il ricovero in terapia intensiva. La comparsa di nefrotossicità da vancomicina è associata con una più lunga ospedalizzazione, aumento dei costi e rischio di morte [14].

Negli ultimi anni numerosi studi hanno segnalato un aumento nell'incidenza di nefrotossicità con il concomitante impiego di piperacillina tazobactam. In una recente metanalisi condotta su 15 studi pubblicati e 17 abstracts presentati a congressi che comprendevano 24,799 pazienti, l'incidenza complessiva di danno renale acuto era del 16.7%, 22.2% per l'associazione vancomicina/piperacillina-tazobactam e 12.9% per le terapie di confronto (sola vancomicina, sola piperacillina-tazobactam o combinazione di vancomicina e beta-lattamine) [15].

Riassumendo i fattori di rischio legati alla terapia con vancomicina sono la dose totale, i livelli ematici, la durata della terapia; dose di carico e infusione intermittente rimangono fattori di rischio incerti. I fattori di rischio legati al paziente sono l'obesità, la severità della malattia, il ricovero in terapia intensiva, la presenza di IRC e concomitante somministrazione di nefrotossine soprattutto aminoglicosidi e piperacillina- tazobactam [8].

Antibiotici Beta-Lattamici

L'impiego di beta-lattamine può causare necrosi tubulare che è rara con le penicilline, poco comune con le cefalosporine ma a maggior rischio con i carbapenemi. Il meccanismo è riconducibile a tossicità respiratoria, inattivazione mitocondriale dopo trasporto all'interno della cellula e perossidazione lipidica. L'imipenem viene commercializzato con un inibitore nefroprotettivo del trasporto all'interno della cellula renale [16].

Oltre alla tossicità da necrosi tubulare le beta lattamine sono in grado di indurre nefrite tubulo interstiziale (TIN) acuta. In una revisione bioptica, le beta lattamine sono associate con il 55% di TIN indotte da antibiotici. L'Amoxicillina è il farmaco più frequentemente coinvolto [17]. L'amoxicillina è inoltre causa di IRA da cristalluria e conseguente nefropatia ostruttiva [18].

L'incidenza di nefrotossicità da beta lattamine si aggira intorno all'8% e vi è un'associazione fra livelli ematici di farmaco ed episodio di nefrotossicità. La concentrazione soglia per la quale c'è un rischio del 50% di sviluppare nefrotossicità varia a seconda degli antibiotici (piperacillina, Cmin >452.65 mg/L; meropenem, Cmin >44.45 mg/L) (Cmin: campione prelevato 2 ore prima della prossima dose) [19].

In un'analisi retrospettiva si è valutata la comparsa di tossicità renale in pazienti sottoposti a terapia con cefalosporine sia orali che parenterali (622.456 pazienti esposti a 901.908 cicli di cefalosporine orali e 326.867 esposti a 487.630 cicli di cefalosporine parenterali durante il periodo di studio di 3 anni). La nefrotossicità era più frequente nei maschi e nei soggetti sottoposti a terapia parenterale. In più del 50% dei pazienti tale tossicità era completamente reversibile nei mesi successivi ma il 17% dei soggetti con nefrotossicità necessitava di terapia sostitutiva [20].

L'incidenza di nefrotossicità sembra sovrapponibile nei pazienti trattati con terapia intermittente o continua. I fattori predittivi di IRA sono ipotensione, scompenso cardiaco, terapia con piperacillina tazobactam e concomitante impiego di farmaci nefrotossici [21].

Aminoglicosidi

Gli aminoglicosidi inducono tossicità renale con caratteristiche diverse: dall'IRA non oligurica a disfunzioni della cellula tubulare che possono essere diffuse o coinvolgere solo alcuni segmenti del nefrone e meccanismi di trasporto determinando sindromi Fanconi-like, Bartter-like e acidosi tubulare distale. Gli aminoglicosidi più cationici sono più nefrotossici. La velocità di filtrazione glomerulare diminuisce come evento relativamente tardivo, di solito almeno 5-7 giorni dopo l'inizio della terapia e si risolve completamente nella quasi totalità dei pazienti.

I fattori di rischio che sono costantemente segnalati per la nefrotossicità includono la scelta dell'aminoglicoside, la durata della terapia, la dose totale, la presenza di ipotensione e deplezione di volume, le concentrazioni sieriche elevate, la presenza di malattia epatica concomitante e uso di altri farmaci nefrotossici. La presenza di insufficienza renale preesistente e l'età avanzata sono ulteriori fattori di rischio [22].

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. Accumulandosi nei lisosomi e nel reticolo endoplasmatico, 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. Gli aminoglicosidi 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 e conseguente morte cellulare. Lo spargimento di tessuti e residui cellulari nel lume tubulare porta a

ostruzione e riduce la funzione escretoria dei nefroni colpiti. L'aumentata pressione idrostatica all'interno del tubulo e nella capsula di Bowman riduce il gradiente di pressione di filtrazione e, 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 inducono 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 [23].

La prevalenza di tossicità varia in letteratura dal 10 al 25% ma raggiunge valori superiori al 50% se l'indagine è condotta nelle terapie intensive e su soggetti con importanti fattori di rischio come il diabete, l'IR, l'ipotensione, il concomitante impiego di altre nefrotossine. In terapia intensiva, la mortalità è più elevata nei pazienti che sviluppano IRA rispetto ai pazienti che non la sviluppano (44.5% e 29.1% rispettivamente) [24, 25].

Anche una singola dose di gentamicina è in grado di indurre IRA nel 10% dei soggetti. La maggioranza dei pazienti presenta però un modesto rialzo della creatinina che si risolve in pochi giorni o settimane [26].

Negli ultimi 40 anni il monitoraggio terapeutico (TDM) è stato parte integrante della gestione dei pazienti durante il trattamento con un aminoglicoside. Il TDM ha contribuito a ridurre l'incidenza di eventi avversi osservati con questa classe di antibatterici [27]. Elevati livelli di C_{min} e AUC nel corso dei giorni sono associati a comparsa di tossicità. Per questo motivo si raccomanda un monitoraggio routinario dei livelli ematici durante la terapia con aminoglicosidi [28].

L'incidenza di nefrotossicità da amikacina è meno frequente rispetto alla tossicità generata da altri aminoglicosidi. Inoltre, la somministrazione in dose unica riduce la nefrotossicità pur mantenendo efficacia terapeutica e semplifica i processi di monitoraggio [27].

Polimixine

La colistina era, ed è tuttora, l'unico agente polimixिनico disponibile per via parenterale in Europa.

Dopo la filtrazione glomerulare, la colistina viene assorbita dalle cellule dei tubuli prossimali. L'accumulo intracellulare è una precondizione per il danno renale mediato dalla colistina e i mitocondri delle cellule tubulari prossimali potrebbero essere un sito primario di danno. Anche in questo caso il meccanismo con cui si instaura tossicità passa attraverso l'accumulo intracellulare, il danno mitocondriale e l'apoptosi cellulare [29, 30].

L'incidenza di nefrotossicità da polimixine varia dal 24 al 74% per la colistina e dal 21 al 46% per la polimixina B [31]. Un recentissimo lavoro definisce che non vi sono significative differenze in merito alla nefrotossicità fra le polimixine. La prevalenza della nefrotossicità è aumentata significativamente nel corso degli anni. Negli anni '70 le percentuali riportate per questo evento erano intorno al 2%, con un graduale aumento, raggiungendo il 26% nel 2015 e il 27% nel 2016. L'aumentata incidenza è verosimilmente da imputare ai criteri utilizzati per definirla. Gli studi che usano l'aumento della creatinina danno una prevalenza del 14%, gli studi che usano i criteri RIFLE del 39% [32].

I fattori di rischio per nefrotossicità legati al paziente sono l'età, l'obesità, concomitante impiego di farmaci nefrotossici, presenza di diabete, ipoalbuminemia e ricovero in terapia intensiva. I fattori legati al farmaco sono la dose somministrata (dosi di colistina ≥ 5 mg / kg / die; dose totale > 270 mg

per colistina e ≥ 200 mg per PMB), concentrazione sierica (concentrazioni di 3,33 mg / L e 2,42 mg / L sono i breakpoint predittivi della concentrazione sierica per la nefrotossicità al giorno 7 e alla fine della terapia, rispettivamente) [33].

In uno studio multicentrico retrospettivo, la comparsa di nefrotossicità da polimixina B risultava più frequente con la monosomministrazione rispetto alla somministrazione 2 volte al giorno con un'incidenza del 47% e del 17% rispettivamente. L'episodio di nefrotossicità avveniva dopo 7 giorni di terapia e si risolveva nel 78% dei casi. Nessun paziente richiedeva terapia sostitutiva [34]. Ovviamente le strategie per minimizzare la tossicità riguardano la possibilità di limitare i fattori di rischio. Recentemente si è ipotizzato l'impiego di antiossidanti o di cilastatina che in vitro hanno dimostrato di ridurre la nefrotossicità indotta da gentamicina, colistina e vancomicina. Per quanto riguarda la modalità di somministrazione, al momento il suggerimento è dividere in due le dosi e infondere il farmaco in circa 1 ora [30].

Fluorochinoloni, Macrolidi e Oxazolidinoni

I fluorochinoloni determinano sia nefriti interstiziali acute con, a volte, associati aspetti granulomatosi, vasculiti, necrosi tubulare e cristalluria [35,36]. La cristalluria si può associare ad aspetti di nefrite interstiziale con granulomi ed i fattori di rischio sembrano essere l'età, la bassa massa corporea, l'impiego di ACE-inibitori e la preesistente insufficienza renale [37].

Nefriti interstiziali acute sono state segnalate sia con l'impiego di macrolidi che oxazolidinoni [38, 39, 40].

La Clindamicina è causa di insufficienza renale acuta secondaria a nefrite interstiziale nel 75% dei casi e nel restante determina necrosi tubulare acuta. Nonostante la maggioranza dei pazienti richieda trattamento sostitutivo, vi è recupero della funzione renale nella pressoché totalità dei pazienti dopo circa 2 mesi [41, 42].

Farmaci antitubercolari

L'incidenza di IRA in pazienti in trattamento per tubercolosi è di circa il 7%; si manifesta prevalentemente nei primi 2 mesi ma può avverarsi anche fino a sei mesi dall'inizio della terapia. Il tempo medio di recupero della funzione renale è di circa 40 giorni (range, 1–180 giorni). I fattori che predicono il recupero renale sono la presenza di febbre, eruzione cutanea e disturbi gastrointestinali all'inizio dell'IRA. Poiché la presenza di febbre e rash si associano alla nefrite interstiziale è verosimile che la patogenesi sia legata a questa patologia indotta da rifampicina (43). In un recente lavoro, infatti, la presenza di nefrite tubulo interstiziale è stata confermata alla biopsia renale [44].

Nuovi farmaci

Oritavancina e dalbavancina presentano un profilo di nefrotossicità migliore rispetto a quello della vancomicina mentre la televancina presenta effetti collaterali più frequenti. Sia Ceftaroline che Ceftobiprole hanno le stesse caratteristiche di tossicità delle altre cefalosporine. Il Tedizolid ha un profilo di sicurezza migliore rispetto al linezolid mentre il Radezolid deve ancora essere valutato in trial di fase III [45].

Il Relebactam, inibitore delle β -lactamasi, può ripristinare l'attività dell'imipenem contro i patogeni gram-negativi non sensibili a Imipenem. In un recente trial, l'impiego di imipenem/relebactam è stato confrontato con colistina+imipenem in pazienti con infezioni non suscettibili all'Imipenem. I tassi di risposta clinica favorevoli erano superiori del 31% con IMI / REL rispetto a colistina + IMI al giorno 28. La mortalità per tutte le cause al giorno 28 era inferiore del 20% con IMI / REL. La nefrotossicità era significativamente inferiore con IMI / REL rispetto a colistina + IMI (10% vs 56% rispettivamente) [46].

Anche l'associazione imipenem/vaborbactam (nuovo inibitore delle β -lattamasidi con uno spettro microbico tale da coprire gli enterobatteri produttori di carbapenemasi) risulta più favorevole in termini di tossicità rispetto alla miglior terapia a disposizione (polymyxina, carbapenemico, aminoglicoside, tigeciclina o ceftazidime-avibactam). L'impiego di imipenem/vaborbactam è associato a miglioramento clinico, diminuita mortalità e ridotta nefrotossicità [47].

Conclusioni

I medici devono conoscere la potenziale nefrotossicità di numerosi antibiotici ed i meccanismi per cui e con cui si manifesta. A questa consapevolezza si deve aggiungere il riconoscimento di tutti i fattori di rischio che possono contribuire all'insorgenza di tossicità renale in quanto spesso la causa di IRA è multifattoriale. Il monitoraggio dei livelli ematici, quando è possibile, contribuisce a adeguare la dose in modo da evitare livelli tossici. Poiché la clearance renale rimane uno dei fattori più importanti nel determinare i livelli ematici di molti antibiotici, è necessario conoscere la funzione renale prima di iniziare la terapia e continuare a monitorarla. Il riconoscimento precoce di tossicità renale e la successiva sospensione dell'antibiotico responsabile, permette di recuperare il danno renale che risulta reversibile nella maggioranza dei casi. Particolare attenzione deve essere posta in modo da evitare la contemporanea somministrazione di altri farmaci nefrotossici ed ulteriori insulti renali quali l'ipotensione e la disidratazione.

BIBLIOGRAFIA

1. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2018. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2019
2. Awdishu L, Mehta RL. The 6R's of drug induced nephrotoxicity . *BMC Nephrol*. 2017 Apr 3;18(1):124. doi: 10.1186/s12882-017-0536-3
3. Mehta RL, Awdishu L, Davenport A et al. Phenotype standardization for drug-induced kidney disease. *Kidney Int*. 2015 Aug;88(2):226-34. doi: 10.1038/ki.2015.115
4. Khalili H, Bairami S, Kargar M. Antibiotics induced acute kidney injury: incidence, risk factors, onset time and outcome. *Acta Med Iran*. 2013;51(12):871-8
5. Pierson-Marchandise M, Gras V, Moragny J et al. The drugs that mostly frequently induce acute kidney injury: a case – noncase study of a pharmacovigilance database. *Br J Clin Pharmacol*. 2017 Jun;83(6):1341-1349. doi: 10.1111/bcp.13216
6. Hoste EAJ, Bagshaw SM, Bellomo R et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med*. 2015 Aug;41(8):1411-23. doi: 10.1007/s00134-015-3934-7
7. Zamoner W, de Freitas FM, Garms DS et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in critically ill acute kidney injury patients. *Pharmacol Res Perspect*. 2016 Nov 24;4(6):e00280. doi: 10.1002/prp2.280
8. Filippone EJ, Kraft WK, Farber JL. The Nephrotoxicity of Vancomycin. *Clin Pharmacol Ther*. 2017 Sep;102(3):459-469. doi: 10.1002/cpt.726
9. Luque Y, Louis K, Chantal Jouanneau C et al. Vancomycin-Associated Cast Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2017 Jun;28(6):1723-1728. doi: 10.1681/ASN.2016080867
10. Rossert J. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney International* 2001; 60: 804-17
11. van Hal S J, Paterson D L, Lodise T P. Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Feb;57(2):734-44. doi: 10.1128/AAC.01568-12
12. Álvarez R, López Cortés LE, Molina J et al. 2016. Optimizing the clinical use of vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 60:2601–2609. doi:10.1128/AAC.03147-14
13. Rybak MJ, Le J, Lodise TP et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm*. 2020 May 19;77(11):835-864. doi: 10.1093/ajhp/zxaa036
14. Jeffres MN. The Whole Price of Vancomycin: Toxicities, Troughs, and Time. *Drugs*. 2017 Jul;77(11):1143-1154. doi: 10.1007/s40265-017-0764-7
15. Luther MK, Timbrook TT, Caffrey AR et al. Vancomycin Plus Piperacillin-Tazobactam and Acute Kidney Injury in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med*. 2018 Jan;46(1):12-20. doi: 10.1097/CCM.0000000000002769
16. Tune BM. Nephrotoxicity of beta-lactam antibiotics: mechanisms and strategies for prevention. *Pediatr Nephrol*. 1997 Dec;11(6):768-72. doi: 10.1007/s00467005038
17. Muriithi AK, Leung N, Valeri AM et al. Biopsy-proven acute interstitial nephritis, 1993-2011: a case series. *Am J Kidney Dis*. 2014 Oct;64(4):558-66. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.04.027
18. Fritz G, Barner C, Schindler R et al. Amoxicillin-induced acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2003 Aug;18(8):1660-2. doi: 10.1093/ndt/gfg236
19. Imani S, Buscher H, Marriott D et al. Too much of a good thing: a retrospective study of β -lactam concentration-toxicity relationships. *J Antimicrob Chemother*. 2017 Oct 1;72(10):2891-2897. doi: 10.1093/jac/dkx209
20. Macy E, Contreras R. Adverse reactions associated with oral and parenteral use of cephalosporins: A retrospective population-based analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Mar;135(3):745-52.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2014.07.062
21. Cotner SE, Rutter WC, Burgess DR et al. Influence of β -Lactam Infusion Strategy on Acute Kidney Injury. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017 Sep 22;61(10):e00871-17. doi: 10.1128/AAC.00871-17
22. Savoldi S. Kidney damage by antibiotics and chemotherapy . *G Ital Nefrol*. 2012 Sep-Oct;29 Suppl 56:S41-8
23. Lopez-Novoa JM, Quiros Y, Vicente L et al. New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: an integrative point of view. *Kidney Int*. 2011 Jan;79(1):33-45. doi: 10.1038/ki.2010.337
24. Selby NM, Shaw S, Woodier N et al. Gentamicin-associated acute kidney injury. *QJM*. 2009 Dec;102(12):873-80. doi: 10.1093/qjmed/hcp143
25. Oliveira JF, Silva CA, Barbieri CD et al. Prevalence and risk factors for aminoglycoside nephrotoxicity in intensive care units.

- Antimicrob Agents Chemother. 2009 Jul;53(7):2887-91. doi: 10.1128/AAC.01430-08
26. Hayward RS, Harding J, Molloy R et al. Adverse effects of a single dose of gentamicin in adults: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2018 Feb;84(2):223-238. doi: 10.1111/bcp.13439
 27. Jenkins A, Thomson AH, Brown NM et al. Amikacin use and therapeutic drug monitoring in adults: do dose regimens and drug exposures affect either outcome or adverse events? A systematic review. *J Antimicrob Chemother*. 2016 Oct;71(10):2754-9. doi: 10.1093/jac/dkw250
 28. Abdul-Aziz MH, Alffenaar JWC, Bassetti M et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper. *Intensive Care Med*. 2020 Jun;46(6):1127-1153. doi: 10.1007/s00134-020-06050-1
 29. Gai Z, Samodelov SL, Kullak-Ublick GA, Visentin M. Molecular Mechanisms of Colistin-Induced Nephrotoxicity. *Molecules*. 2019 Feb 12;24(3):653. doi: 10.3390/molecules24030653
 30. Nation RL, Rigatto MHP, Falci DR et al. Polymyxin Acute Kidney Injury: Dosing and Other Strategies to Reduce Toxicity. *Antibiotics (Basel)*. 2019 Mar 14;8(1):24. doi: 10.3390/antibiotics8010024
 31. Vardakas KZ, Falagas ME. Colistin versus polymyxin B for the treatment of patients with multidrug-resistant Gram-negative infections: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2017 Feb;49(2):233-238. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2016.07.023
 32. Oliota AF, Penteado ST, Tonin FS et al. Nephrotoxicity prevalence in patients treated with polymyxins: a systematic review with meta-analysis of observational studies. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2019 May;94(1):41-49. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2018.11.008
 33. Pogue JM, Ortwine JK, Keith S, Kaye KS. Are there any ways around the exposure-limiting nephrotoxicity of the polymyxins? *Int J Antimicrob Agents*. 2016 Dec;48(6):622-626. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2016.11.001
 34. Okoduwa A, Ahmed N, Guo Y et al. Nephrotoxicity Associated with Intravenous Polymyxin B Once- versus Twice-Daily Dosing Regimen. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Jul 27;62(8):e00025-18. doi: 10.1128/AAC.00025-18
 35. Ramalakshmi S, Bastacky S, Johnson JP. Levofloxacin-induced granulomatous interstitial nephritis. *Am J Kidney Dis*. 2003 Feb;41(2):E7. doi: 10.1053/ajkd.2003.50064
 36. Shih DJ, Korbet SM, Rydel JJ et al. Renal vasculitis associated with ciprofloxacin. *Am J Kidney Dis*. 1995 Sep;26(3):516-9. doi: 10.1016/0272-6386(95)90500-6
 37. Goli R, Mukku KK, Raju SB et al. Acute Ciprofloxacin-Induced Crystal Nephropathy with Granulomatous Interstitial Nephritis. *Indian J Nephrol*. May-Jun 2017;27(3):231-233. doi: 10.4103/0971-4065.200522
 38. Soni N, Harrington JW, Weiss R et al. Pediatric Infect Dis J. Recurrent acute interstitial nephritis induced by azithromycin. 2004 Oct;23(10):965-6. doi: 10.1097/01.inf.0000141753.41486.ff.
 39. Mansoor GA, Panner BJ, Ornt DB. Azithromycin-induced acute interstitial nephritis. *Ann Intern Med*. 1993 Oct 1;119(7 Pt 1):636-7. doi: 10.7326/0003-4819-119-7_part_1-199310010-00027
 40. Esposito L, Kamar N, Guilbeau-Frugier C et al. Linezolid-induced interstitial nephritis in a kidney-transplant patient. *Clin Nephrol*. 2007 Nov;68(5):327-9. doi: 10.5414/cnp68327
 41. Xie H, Chen H, Hu Y et al. Clindamycin-induced acute kidney injury: large biopsy case series. *Am J Nephrol*. 2013;38(3):179-83. doi: 10.1159/000354088
 42. Wan H, Hu Z, Wang J et al. Clindamycin-induced Kidney Diseases: A Retrospective Analysis of 50 Patients. *Intern Med*. 2016;55(11):1433-7. doi: 10.2169/internalmedicine.55.6084
 43. Chang CH, Chen YF, Wu VC et al. Acute kidney injury due to anti-tuberculosis drugs: a five-year experience in an aging population. *BMC Infect Dis*. 2014 Jan 13;14:23. doi: 10.1186/1471-2334-14-23
 44. Sakashita K, Murata K, Takahashi Y et al. A Case Series of Acute Kidney Injury During Anti-tuberculosis Treatment. *Intern Med*. 2019 Feb 15;58(4):521-527. doi: 10.2169/internalmedicine.0813-18
 45. Bassetti M, Righi E. Safety profiles of old and new antimicrobials for the treatment of MRSA infections. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(4):467-81. doi: 10.1517/14740338.2016.1142528
 46. Motsch J, de Oliveira CM, Stus V et al. RESTORE-IMI 1: A Multicenter, Randomized, Double-blind Trial Comparing Efficacy and Safety of Imipenem/Relebactam vs Colistin Plus Imipenem in Patients With Imipenem-nonsusceptible Bacterial Infections. *Clin Infect Dis*. 2020 Apr 15;70(9):1799-1808. doi: 10.1093/cid/ciz530
 47. Wunderink RG, Giamarellos-Bourboulis EJ, Rahav G et al. Effect and Safety of Meropenem-Vaborbactam versus Best-Available Therapy in Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: The TANGO II Randomized Clinical Trial. *Infect Dis Ther*. 2018 Dec;7(4):439-455. doi: 10.1007/s40121-018-0214-1