

# Farmacologia (TDM) degli antibiotici nelle endocarditi

**Prof. Antonio D'Avolio**

**Laboratory of Clinical Pharmacology and Pharmacogenetics**

Interdepartmental Center for Clinical and Experimental Pharmacology (CIFACS), University of Turin

Department of Medical Sciences, University of Turin, ASL Città di Torino, Amedeo di Savoia Hospital, Turin, Italy

Web Site: [www.tdm-torino.org](http://www.tdm-torino.org) ; e-mail: [info@tdm-torino.org](mailto:info@tdm-torino.org); PHASE I A.I.F.A., UNI EN ISO 9001 and 13485 CERTIFIED LABORATORY

Gruppo di Studio SIBIOC "Therapeutic Drug Monitoring (TDM) e Personalizzazione della Terapia"



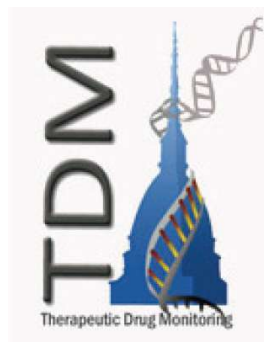
**TORINO - 4 GIUGNO 2026**

**PERCORSO DIAGNOSTICO  
DELLE INFEZIONI DEL TORRENTE CIRCOLATORIO:  
FOCUS SULLE ENDOCARDITI**

NH Torino Centro  
C.so Vittorio Emanuele II, 104  
10121 Torino



**UNIVERSITÀ  
DI TORINO**



# **Antonio D'Avolio**

## **Disclosure/Conflict of Interest**

**Grant/Research Support:** CoQua Lab, Correvio

**Consultant/Advisor:** Shimadzu, HDC, Gilead, Waters, CoQua Lab, Janssen, Infectopharm, Menarini, DiaSorin, EOS, AdvicePharma, Roche, Inpeco, Bianalisi

**Sponsored Lectures:** Thermofisher, Merck-Millipore, Infectopharm

**Sponsored Writing:** Novartis, CoQua Lab, Angelini, DiaSorin, Menarini

**Shareholder Company:** CoQua Lab

In questa presentazione ci sono slide create con l'IA\*

from last 5 years to date

# Profilo Microbiologico per Tipo di Endocardite

| Patogeno               | NVE % | PVE % | TAVR-IE % | Note                                |
|------------------------|-------|-------|-----------|-------------------------------------|
| S. aureus (MRSA/MSSA)  | 28.7  | 28.7  | 23.3      | Causa più frequente; alta mortalità |
| CoNS (S. epidermidis)  | 11.5  | 20.5  | 17.7      | Prevalente in PVE precoce           |
| Streptococcus viridans | 20.6  | 15.4  | 6.9       | Frequente in NVE tardiva            |
| Enterococcus spp.      | 8.2   | 6.4   | 24.6      | In aumento TAVR; difficile trattare |
| Gram-negativi          | 5.0   | 6.4   | 3.0       | Raro; prognosi peggiore             |
| Funghi                 | 2.0   | 3.7   | 0.9       | PVE precoce; alta mortalità         |

NVE: \*\*Native Valve Endocarditis\* (Endocardite su Valvola Nativa).  
PVE: \*\*Prosthetic Valve Endocarditis\* (Endocardite su Valvola Protesica).  
TAVR\* (o TAVI): \*Transcatheter Aortic Valve Replacement\* (Sostituzione Valvolare Aortica Transcatetere).

# MRSA: Caratteristiche Microbiologiche e Resistenza

## Fattori di Virulenza

- MSCRAMMs (ClfA/B): adesione a superfici biotiche e abiotiche
- Locus ica: sintesi polisaccaride intercellulare adesina (PIA) per biofilm
- Sistema agr (quorum sensing): regola dispersione biofilm e tossine
- Tossine: alfa-tossina, PVL (leukocidina Panton-Valentine)
- Coagulasi stafilococcica: favorisce formazione vegetazioni

## Resistenza agli Antibiotici

- mecA gene: produce PBP2a (bassa affinità per beta-lattamici)
- **Ridotta penetrazione antibiotici nel biofilm maturo**
- **Tolleranza antibiotica: batteri in fase stazionaria/dormiente**
- Possibile sviluppo resistenza alla vancomicina (VISA, hVISA)
- **MBEC (Minimum Biofilm Eradication Conc.) >> MIC classica**

## Bactericidal versus bacteriostatic antibacterials: clinical significance, differences and synergistic potential in clinical practice

Angela Ishak<sup>1</sup>, Nikolaos Mazonakis<sup>2</sup>, Nikolaos Spervovasilis <sup>3,4</sup>, Karolina Akinosoglou<sup>5,6</sup>  
and Constantinos Tsioutis<sup>7\*</sup>

## *Infective endocarditis*

**It is widely believed that bacteriostatic agents are ineffective in the treatment of infective endocarditis, and that bactericidal antibacterials are the management hallmark.** This is partly due to older studies that have shown poor outcomes when using bacteriostatic agents in endocarditis. Additionally, due to the large concentration of bacteria that can grow on cardiac valves and the poor accessibility of phagocytic cells, it is accepted that non- phagocytic killing by bactericidal agents is crucial to achieving a microbicidal cure.




**There are no current clinical trials that compare the effectiveness of specific bacteriostatic agents with bactericidal agents in treating endocarditis.** However, due to the increase in drug-resistant cases and the development of newer bacteriostatic agents that can reach desirable levels in the bloodstream, there have been some published studies that assess bacteriostatic agents in endocarditis.

One example is **linezolid**, which was also regarded by the POET study as optimal for oral consolidation in endocarditis in combination with bactericidal drugs.



*Review*

# Infective Endocarditis by Biofilm-Producing Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*—Pathogenesis, Diagnosis, and Management

Ashlesha Kaushik <sup>1,\*</sup>, Helen Kest <sup>2</sup>, Mangla Sood <sup>3</sup>, Corey Thieman <sup>4</sup>, Bryan W. Steussy <sup>5</sup>, Michael Padomek <sup>4</sup> and Sandeep Gupta <sup>6</sup>

## Biofilm MRSA: Impatto Clinico sull'IE

- Il biofilm protegge MRSA da antibiotici e difese immunitarie → infezioni persistenti e recidivanti
- Presente sia su valvole native che protesiche; più rilevante su materiale estraneo (PVE)
- MBEC (concentrazione minima battericida per biofilm) può essere 100-1000× superiore alla MIC
- Dispersione biofilm → emboli settici in ~50% dei casi di IE da *S. aureus*
- Biofilm crea microambienti ipossici → riduce efficacia di antibiotici ossigeno-dipendenti (es. aminoglicosidi)
- Stadi di biofilm: adesione (precoce, più suscettibile) → maturazione → dispersione
- Implicazioni terapeutiche: necessità di trattamento precoce, combinazioni, dosi elevate



# Strategie per il Biofilm?

*Chembiochem.* 2024 October 16; 25(20): e202400181. doi:10.1002/cbic.202400181.

International Journal of Oral Science (2015) 7, 1–7

© 2015 WCSS. All rights reserved 1674-2818/15

www.nature.com/ijos

## ULTRASOUND-MEDIATED ANTIBIOTIC DELIVERY TO IN VIVO BIOFILM INFECTIONS: A REVIEW

Jamie D. Liu<sup>1,#</sup>, Kelly E. VanTreeck<sup>2,3,#</sup>, William A. Marston<sup>4</sup>, Virginie Papadopoulou<sup>2,5,\*</sup>, Sarah E. Rowe<sup>1,\*</sup>





*antibiotics*

## Strategies for combating bacterial biofilm infections

Hong Wu<sup>1,2</sup>, Claus Moser<sup>1</sup>, Heng-Zhuang Wang<sup>1</sup>, Niels Højby<sup>1,2</sup> and Zhi-Jun Song<sup>1,3</sup>

Review

## Antimicrobial Treatment of *Staphylococcus aureus* Biofilms

Felipe Francisco Tuon<sup>1,\*</sup>, Paula Hansen Suss<sup>1</sup>, Joao Paulo Telles<sup>2</sup>, Leticia Ramos Dantas<sup>1</sup>, Nicolas Henrique Borges<sup>1</sup>  and Victoria Stadler Tasca Ribeiro<sup>1</sup> 














*pharmaceuticals*



Review

## Fluoroquinolones and Biofilm: A Narrative Review

Nicholas Geremia<sup>1,2,\*</sup> , Federico Giovagnorio<sup>3</sup> , Agnese Colpani<sup>4</sup> , Andrea De Vito<sup>4</sup> , Alexandru Botan<sup>5</sup> , Giacomo Stroffolini<sup>6</sup> , Dan-Alexandru Toc<sup>7</sup> , Verena Zerbato<sup>8</sup> , Luigi Principe<sup>9</sup>, Giordano Madeddu<sup>4</sup> , Roberto Luzzati<sup>10</sup> , Saverio Giuseppe Parisi<sup>3</sup> and Stefano Di Bella<sup>10</sup> 



# Strategie per il Biofilm?

The pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) of antibiotics in biofilm infections. **Bacteria growing in a biofilm could become 10–1000 times more resistant and tolerant to antibiotics** compared with their planktonic counterpart. Antimicrobials available for the treatment of highly resistant bacterial infections are limited; therefore, dosage optimization of currently available antibiotics becomes extremely important to improve anti-infection outcomes and to prevent further development of antimicrobial resistance and tolerance. **The PK and PD of antimicrobial agents can be used reliably to predict the effect of antimicrobial regimens to achieve maximum bactericidal effect against infections.** Several recent studies have shown the different PK and PD profiles of antibiotics between planktonic and biofilm infection. PK and PD information of antimicrobial agents on biofilm-associated bacteria can be applied to optimize the dose regimens on biofilm infections.

## **Minimum Inhibitory Concentrations, Minimum Biofilm Inhibitory Concentrations, and Biofilm Eradication Concentrations**

→ A specific feature of bacteria in the biofilm is their ability to survive in the presence of high doses of antibiotics [90]. Minimum inhibitory concentration (MIC) can be used as a quantitative measure of antibiotic resistance in planktonic cells [91]. The MIC and minimum bactericidal concentration (MBC) are the lowest levels of an antimicrobial agent required to inhibit growth and to kill a particular bacterium, respectively [92]. **Minimal biofilm inhibition concentration (MBIC) and minimal biofilm eradication concentration (MBEC) are based on the same premise, but refer to the concentrations relevant for cells in a biofilm [93].** The MIC is much higher for bacteria that form biofilm compared to that for bacteria that do not [94]. **This concurs with the observation that biofilms are resistant to antibiotic concentrations up to 1000x greater than those required to kill free-living bacteria [18] and signifies a pressing need for combination therapy instead of monotherapy.**

International Journal of Oral Science (2015) 7, 1–7  
© 2015 WCSS. All rights reserved 1674-2818/15

[www.nature.com/ijos](http://www.nature.com/ijos)

*Antibiotics* 2023, 12, 87

# Schema Antibiotico: PVE da MRSA — Linee Guida 2023

| Schema                                 | Farmaci   | Durata                              | Raccomandazione  |
|--|---|-------------------------------------|--|
| Prima linea<br>(AHA/ESC)               | Vancomicina<br>+ Gentamicina (2 sett.)<br>+ Rifampicina               | ≥6 settimane                        | Vancomicina: target AUC<br>400-600 mg·h/L<br>Gentamicina: 1 mg/kg q8h<br>Rifampicina: iniziare dopo 3-5 gg |
| Seconda linea<br>(alta nefrotossicità) | Daptomicina 10 mg/kg/die<br>+ Ceftarolina 600 mg q8h<br>+ Rifampicina | ≥6 settimane                        | ESC: opzione alternativa in caso di vancomicina controindicata   |
| Seconda linea<br>(MIC vancomicina >1)  | Daptomicina 10 mg/kg<br>+ Gentamicina<br>+ Rifampicina                | ≥6 settimane                        | Combinazione necessaria per efficacia su biofilm protesico   |
| Fasiamento<br>home therapy             | OPAT o orale (fase consolidamento)                                    | Da giorno 10-21<br>al completamento | Criteri OPAT-GAMES (ESC 2023)<br>Solo PVE non complicata   |

PVE: **\*\*Prosthetic Valve Endocarditis\*** (Endocardite su Valvola Protesica).

## Schema Antibiotico: NVE da MRSA — Adulti e Pediatria

| Tipo IE                  | Prima Linea                            | Seconda Linea   | Durata  |
|--------------------------|--|---|---|
| NVE Adulto (AHA 2015)    | Vancomicina IV (AUC 400-600 mg·h/L)    | Daptomicina $\geq 8$ mg/kg + Ceftarolina o Cloxacillina o Fosfomicina | 6 settimane                                       |
| NVE Adulto (ESC 2023)    | Vancomicina (se MIC SA $\leq 1$ mg/L)  | Daptomicina 10 mg/kg/die + Ceftarolina 600 mg q8h                     | 4-6 settimane                                     |
| NVE Pediatria (AHA 2015) | Vancomicina $\pm$ Gentamicina (3-5 gg) | Non standardizzata  | 6 settimane                                       |
| IE Destra (IVDU)         | Vancomicina IV                         | Daptomicina $\geq 8$ mg/kg  | 6 settimane (sinistra)<br><4 sett. se solo destra |

NVE: \*\*Native Valve Endocarditis\* (Endocardite su Valvola Nativa).

# Vancomicina: Farmacologia e Target Terapeutici

- Meccanismo: inibizione sintesi parete cellulare legandosi a D-alanil-D-alanina; blocca polimerizzazione glicopeptidi
  - Farmacocinetica: distribuzione ampia ( $V_d$  0.2–1.25 L/kg); metabolismo nullo; escrezione renale (richiede aggiustamento dose)
  - **Target AUC/MIC: 400-600 mg·h/L per IE** (linee guida 2020 AUC-guided monitoring)
  - Dose di carico raccomandata: 20-35 mg/kg (peso corporeo reale, max 3000 mg)
  - Penetrazione polmonare (ELF): solo 5–24.6% in critici → rischio sottoesposizione MRSA con  $MIC \geq 1$  mg/L
  - Tossicità: nefrotossicità, ototossicità (**monitoraggio necessario in terapia prolungata**)
  - Finestra terapeutica ristretta: **necessario TDM sistematico, specie in IE e in critici**
- 
- **Infusione intermittente (modalità standard)** Ogni dose viene infusa in **almeno 60 minuti**, e per dosi >1 g si raccomanda di prolungare a **90–120 minuti** (max 10 mg/min), per ridurre il rischio di "red man syndrome" (flushing, ipotensione), che è un effetto avverso rate-dependent e non immunomediato.
  - **Infusione continua** In alcune unità di terapia intensiva o in contesti di IE grave, la vancomicina viene somministrata in **infusione continua nelle 24 ore**, dopo una dose di carico. Questo approccio semplifica il monitoraggio TDM (si misura la concentrazione steady-state anziché picco e trough) e può ottimizzare il target AUC/MIC.

# Daptomicina: Farmacologia e Impiego nell'IE

- Lipopeptide ciclico: depolarizzazione membrana cellulare → inibizione sintesi DNA/RNA/proteine
  - Dose standard di 4–6 mg/kg/die usata per le infezioni della cute è insufficiente per l'endocardite. **Dose standard nell'IE: 8-10 mg/kg q24h; in critici e IE SX/protesi: 10-12 mg/kg/die**
  - **Target TDM: AUC/MIC >666 per efficacia; C<sub>max</sub> 12-94 mg/L; C<sub>min</sub> <24 mg/L per evitare tossicità**
  - In critici: iperfiltrazione glomerulare + terzo spazio → clearance aumentata; necessità dosi elevate (fino a 10-12 mg/kg)
  - Effetti avversi: elevazione CPK (miopatia, rabdomiolisi); polmonite eosinofila – monitorare CPK settimanalmente
- L'obiettivo è ottimizzare il parametro PK/PD chiave della daptomicina, che è anch'esso AUC/MIC (farmaco concentrazione-dipendente con effetto post-antibiotico prolungato), il che giustifica la somministrazione in dose unica giornaliera.

# Approccio a Combinazione nella PVE da MRSA

## Vancomicina + Rifampicina

### **Rifampicina penetra nel biofilm**

Aggiunta dopo 3-5 gg antibiotici per ridurre carica batterica e limitare resistenza

Dose: 900-1200 mg/24h in 2-3 dosi IV/PO

Pediatria: 5 mg/kg q8h (max 900 mg/die)

## Daptomicina + Ceftarolina

Opzione di seconda linea in ESC 2023

Sinergismo dimostrato su ceppi MRSA

RCT fermato anticipatamente (eccesso mortalità nel gruppo monoterapia standard)

Ceftarolina 600 mg q8h per IE

## Vancomicina/Daptomicina + Gentamicina

Sinergia aminoglicosidica nelle prime 2 settimane (PVE)  
Gentamicina 1 mg/kg q8h;  
target: picco 3-4 mcg/mL, trough <1 mcg/mL

Limitare a 2 settimane per ridurre nefrotossicità

Alternativa: tobramicina se resistenza gentamicina

# Nuovi Farmaci per IE da MRSA: Ceftobiprole e Altri

| Farmaco      | Classe                   | Meccanismo                     | Dosi IE                       | Dati Clinici  |
|--------------|--------------------------|--------------------------------|-------------------------------|---|
| Ceftobiprole | Cefalosporina V gen.     | Inibisce PBPs incl. PBP2a MRSA | 500 mg q6h (8gg)<br>poi q8h   | ERADICATE RCT: non-inferiore a daptomicina in SA-BSI (inclusa IE)<br>→ <b>TDM</b>                             |
| Ceftarolina  | Cefalosporina V gen.     | Lega PBP2a MRSA                | 600 mg q8h (off-label IE)     | CAPTURE: successo clinico 77.3% IE MRSA; sinergismo con daptomicina<br>→ <b>TDM</b>                           |
| Dalbavancin  | Glicopeptide long-acting | Inibisce parete cellulare      | 1500 mg poi 500-1500 mg       | Dati off-label: C <sub>min</sub> ≥4.02-8.04 mg/L; <b>TDM guidato</b> ; seq./consolidamento                    |
| Oritavancin  | Glicopeptide long-acting | Inibisce parete cellulare      | 1200 mg + 800 mg ogni 7-10 gg | Multidose: successo >90% BJI; AUC/MIC >17.568; <u>no TDM std ...ancora... (solo perchè poco disponibile?)</u> |
| Linezolid    | Ossazolidinone           | Blocca sintesi proteica (50S)  | 600 mg q12h IV o PO           | ELF penetrazione >100%; <b>TDM</b> : C <sub>min</sub> 2-7 mg/L; attenzione mielosoppressione                  |



# Therapeutic Drug Monitoring (TDM)

## Razionale del TDM nei Pazienti con IE

- Il TDM guida l'individualizzazione della dose per raggiungere concentrazioni plasmatiche ottimali
- **Obiettivo: massimizzare efficacia (AUC/MIC,  $fT > MIC$ ) minimizzando tossicità**
- In critici: alterazioni PK significative → Vd aumentato, clearance variabile, ipoalbuminemia
- **IE richiede penetrazione adeguata nelle vegetazioni (alta densità batterica, scarsa vascolarizzazione)**
- **TDM riduce rischio di sottoesposizione (fallimento terapeutico) e sovraesposizione (tossicità)**
- Routinario per vancomicina; raccomandato per linezolid; emergente per nuovi farmaci
- **Limitazioni: disponibilità; TAT; variabilità metodologica (HPLC, immunodosaggio, spettrometria di massa); costi .....nel nostro laboratorio OAS... si può effettuare!**

# TDM della Vancomicina: Obiettivi e Pratica

- Monitoraggio **AUC** (preferito ai trough dal 2020): **obiettivo AUC/MIC 400-600 mg·h/L in IE**
  - **AUC/MIC <400: associato ad aumentato rischio di fallimento terapeutico**
  - Trough alternativo (se AUC non disponibile): 15-20 mg/L in IE
  - Dose di carico: 20-35 mg/kg (peso corporeo reale, max 3000 mg) → poi dosi regolatorie
  - In critici: campionamento quotidiano o più frequente per variabilità PK
  - Tossicità renale: rischio aumenta con AUC elevata e combinazione con aminoglicosidi
  - **TDM riduce nefrotossicità: guida per aggiustamento dose prima che si manifesti danno renale → in tutte le linee guida.**
- 
- Cmax → fine infusione
  - Ctrough → prima della nuova dose

# TDM della Daptomicina: Criteri e Monitoraggio Tossicità

- AUC/MIC >666: target di efficacia per IE da MRSA
  - **Valori sotto soglia associati a fallimento terapeutico e incremento mortalità**
  - **C<sub>min</sub> <24 mg/L e AUC<sub>24h</sub> <939 mg·h/L: per ridurre rischio elevazione CPK**
  - Picco (C<sub>max</sub>): 12-94 mg/L (range terapeutico); monitoraggio utile in critici
  - In pazienti con iperfiltrazione glomerulare: clearance aumentata → dosi 10 mg/kg/die
  - **TDM particolarmente utile in critici nella fase precoce dell'infezione (terzo spazio, variabilità PK)**
  - CPK: monitorare settimanalmente; dosaggio sospeso se CPK >5× ULN o sintomi muscolari
- 
- C<sub>max</sub> → fine infusione
  - C<sub>trough</sub>/C<sub>min</sub> → prima della nuova dose

## TDM del Linezolid: Efficacia e Sicurezza

- **C<sub>min</sub> plasmatica target: 2-7 mg/L (tra 2 somministrazioni) per efficacia e sicurezza**
  - ELF penetrazione >100% → ottimo per polmonite MRSA e infezioni polmonari
  - **Mielosoppressione (trombocitopenia): rischio aumenta con C<sub>min</sub> ≥6.53 mg/L**
  - Rischio >95% se C<sub>min</sub> ≥9.96 mg/L e AUC<sub>24h</sub> ≥343 mg·h/L
  - **Clearance renale influenza esposizione:** sovraesposizione in eGFR ≤40 mL/min
  - In eGFR <60 mL/min: ridurre dose a 300 mg q12h (simulazione Monte Carlo)
  - **Anziani (≥65 anni): aumento concentrazione ~10 mg/L ogni decade di età → TDM essenziale**
  - Interazioni: IPP, amiodarone, beta-bloccanti, ciclosporina aumentano livelli (inibizione P-glicoproteina)
- 
- T>MIC 100%
  - C<sub>trough</sub>/C<sub>min</sub> → prima della nuova dose

## Hematological toxicities associated with linezolid therapy in adults: key findings and clinical considerations

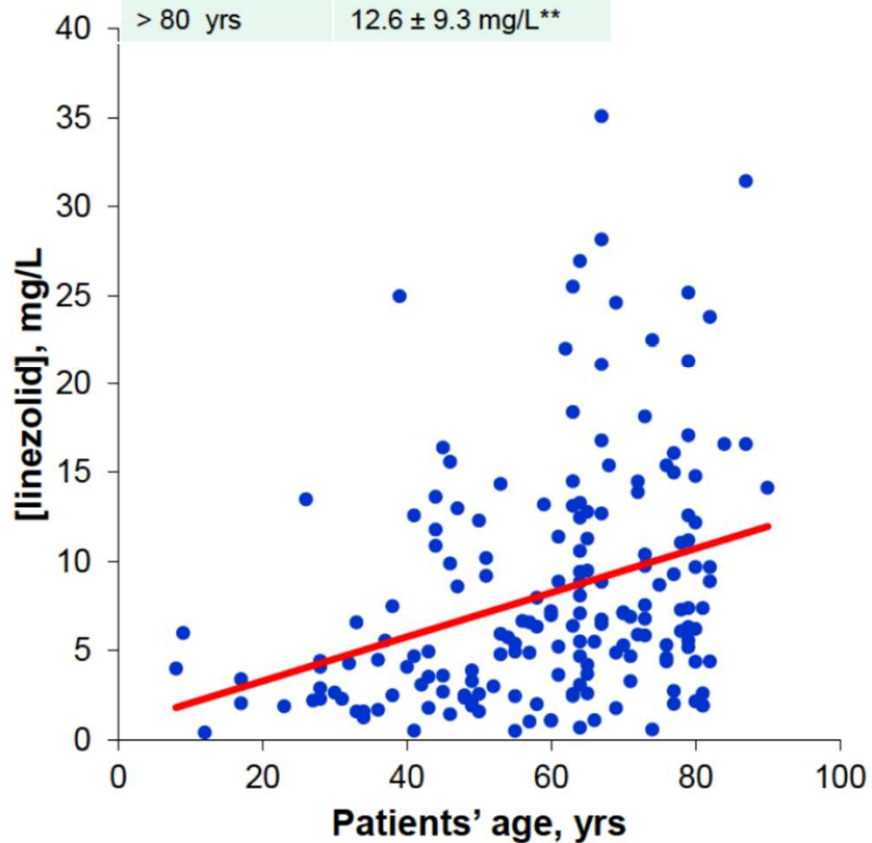
Dario Cattaneo <sup>a,b</sup>, Deborah JE Marriott<sup>c</sup> and Cristina Gervasoni<sup>a,d</sup>

**Linezolid Orale 600mg BID**

| Clinical variables      | Effect on the risk to develop hematological toxicity                           |
|-------------------------|--|
| Ageing                  | Higher risk in patients > 65 years, increasing with age                        |
| Critical illness        | Higher risk in critically-ill patients compared with others                    |
| Renal Insufficiency     | The risk increases with the degree of renal dysfunction                        |
| Dialytic procedures     | Higher risk in presence of ESRD, HD and PD                                     |
| Hepatic dysfunction     | Higher risk in presence of liver cirrhosis                                     |
| Baseline platelet count | Higher risk for baseline platelet count is < 100-150 x 10 <sup>9</sup> cells/L |
| Treatment duration      | Higher risk when linezolid is given for > 10 days                              |
| High linezolid exposure | Higher risk for linezolid trough concentrations > 8 mg/L                       |

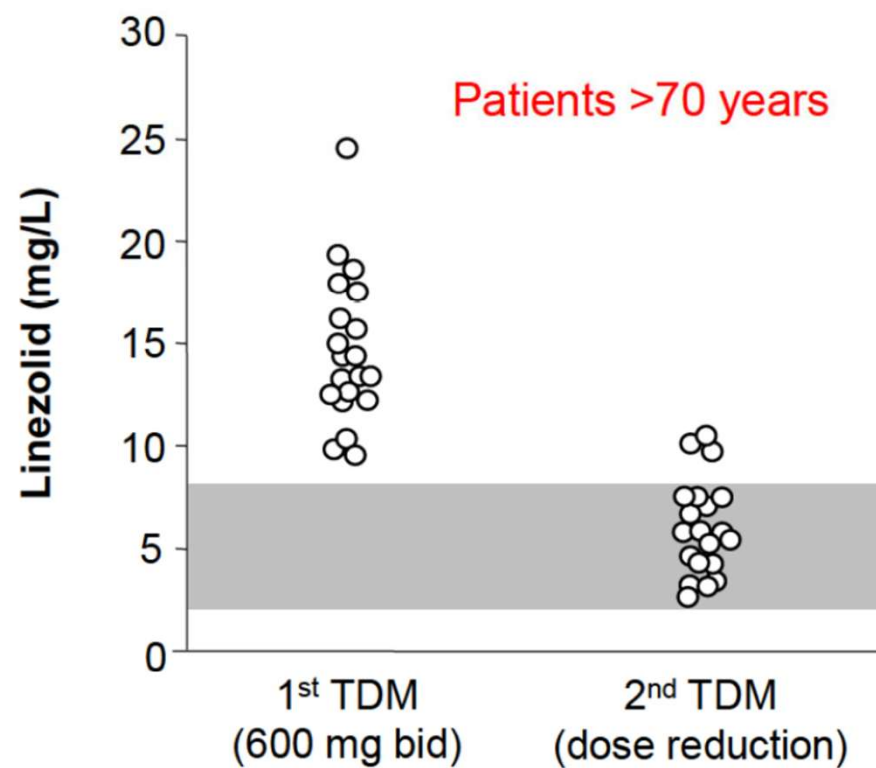
ESRD: end-stage renal diseases; HD: hemodialysis; PD: peritoneal dialysis

| Age quartiles | [Linezolid] <sub>trough</sub> |
|---------------|-------------------------------|
| ≤ 40 yrs      | 4.6 ± 4.9 mg/L                |
| 40 – 60 yrs   | 6.1 ± 4.5 mg/L                |
| 60 – 80 yrs   | 10.0 ± 7.0 mg/L**             |
| > 80 yrs      | 12.6 ± 9.3 mg/L**             |



- Cattaneo, IJAA 2016-

Is it time to revise linezolid dose in elderly patients?

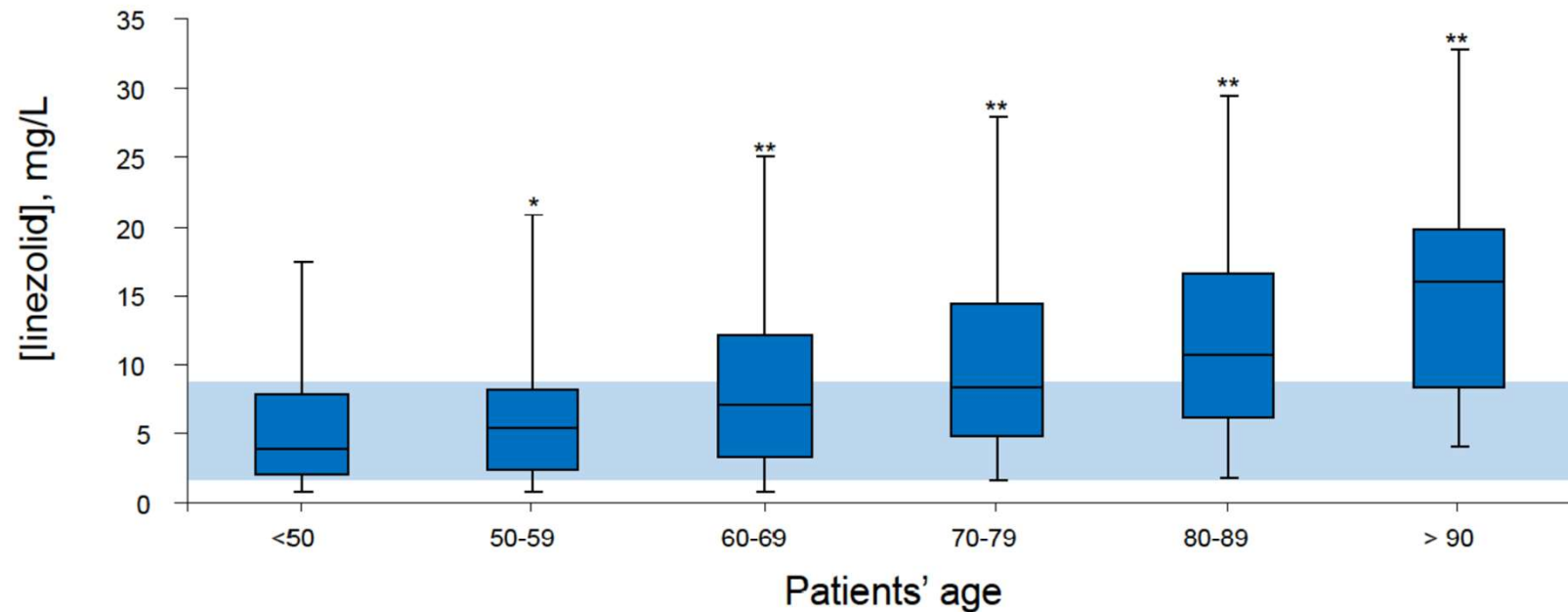


- Cattaneo, Eur J Clin Pharmacol 2017 -



# Supra-therapeutic linezolid trough concentrations in elderly patients: a call for action?

✓ 3250 linezolid TDM requests collected from 2016 to 2020



“We observed a 30% increase in the linezolid trough concentrations per decade of age...”

- Cattaneo, Clin Pharmacokinet 2020 -

## TDM di Dalbavancin e Oritavancin: Antibiotici Long-Acting

- **Dalbavancin** ( $t_{1/2} \sim 346\text{h}$ ): ideale per terapia soppressiva prolungata nelle infezioni cardiovascolari
  - **Target efficacia:  $C_{\min} \geq 8.04 \text{ mg/L}$  (soglia conservativa) o  $\geq 4.02 \text{ mg/L}$  (soglia minima)**
  - $fAUC_{24h}/MIC > 111.1$  correlato con successo clinico nelle infezioni osteoarticolari
  - Schema redosing: prima dose 1500 mg  $\rightarrow$  1500 mg a giorno 7-14; dosi aggiuntive se  $C_{\min} < 8 \text{ mg/L}$
  - **TDM guidato dalbavancin: successo 87.5% vs 60% senza TDM (infezioni protesi cardiovascolari)**
  - **Oritavancin**:  $AUC/MIC > 17.568$  in multidosi;  **$C_{\min}$  tra dosi 1.9-4.4 mg/L (ogni 10 gg)**
  - Modello Bayesiano: utile per predire durata ottimale e timing del redosing in terapie  $> 4$  settimane
- 
- $C_{\max} \rightarrow$  fine infusione (+ 1 dopo 3h)
  - $C_{\text{trough}}/C_{\min} \rightarrow$  prima della nuova dose



## A systematic review of dalbavancin efficacy as a sequential therapy for infective endocarditis

Gabriele Maria Leanza<sup>1</sup> · Emanuele Rando<sup>1</sup> · Federico Frondizi<sup>1</sup> · Eleonora Taddei<sup>2</sup> · Francesca Giovannenze<sup>2</sup> · Juan P. Horcajada<sup>3</sup> · Giancarlo Scoppettuolo<sup>2</sup> · Carlo Torti<sup>1,2</sup>

- **Five out of nine studies documented a clinical failure rate of less than 10%.**
- **Dalbavancin showed a favourable safety profile. Dalbavancin appears to be a promising option for the consolidation therapy of IE.**
- **However, further studies comparing dalbavancin with standard of care are needed.**

REVIEW



# Dalbavancin for infective endocarditis: A systematic review of effectiveness, safety, and dosing

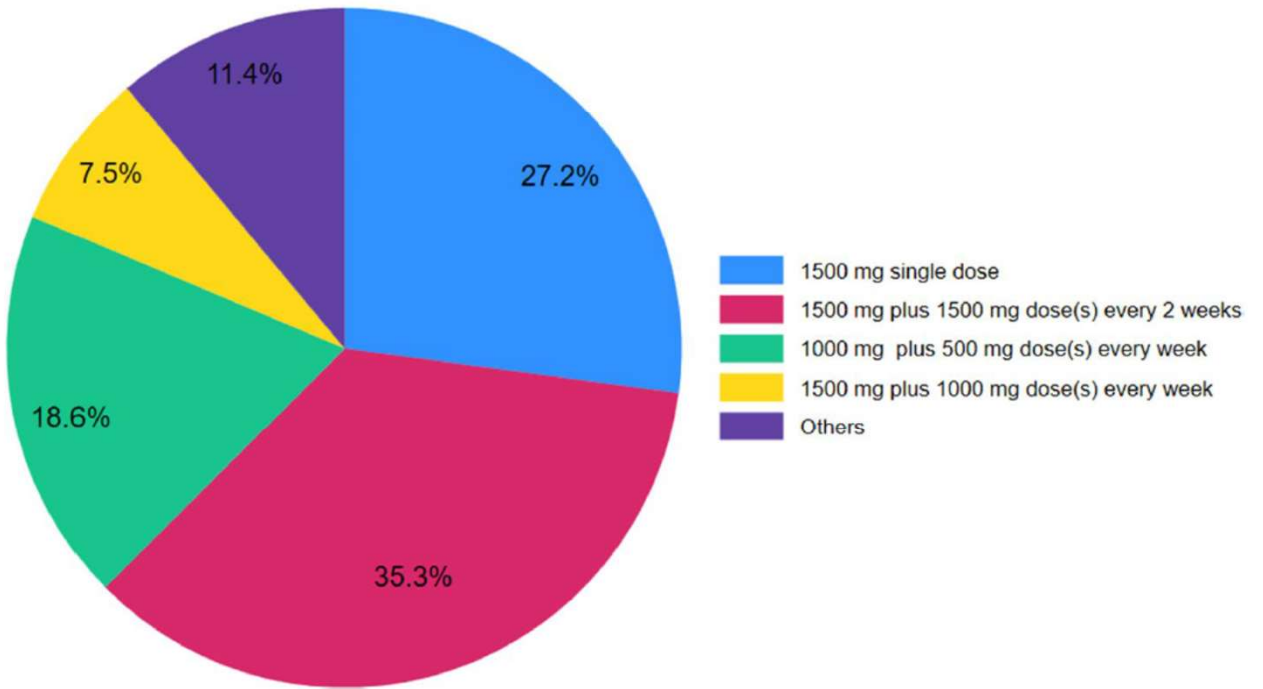
Anastasios E Chaldoupis<sup>1</sup> · Vasilios Petrakis<sup>2</sup> · Petros Ioannou<sup>3</sup> · Konstantina A Tsante<sup>4</sup> · Deny Tsakri<sup>5</sup> · Aglaia Domouchtsidou<sup>6</sup> · Stella Baliou<sup>7</sup> · Marianna Vlachaki<sup>5</sup> · Alexandra Mpakosi<sup>8,9</sup> · Sotirios P Fortis<sup>10</sup> · George Samonis<sup>3,11</sup> · Rozeta Sokou<sup>12</sup> · Stefanos Bonovas<sup>13,14</sup> · Gerasimos Siasos<sup>1</sup> · Andreas G Tsantes<sup>6,15</sup>

Quale schema se non ho il TDM?

Table 3 Dosing schemes of Dalbavancin

| Scheme   | Total cases | Cured (%)  |
|--|-------------|------------|
| 1500 mg single dose  | 98          | 82 (83.6)  |
| 1000 mg single dose  | 24          | 23 (95.8)  |
| 1500 mg initial dose plus 1500 mg dose(s) - (2 weeks interval) | 127         | 120 (94.4) |
| 1000 mg initial dose plus 1000 mg dose(s) - (2 weeks interval) | 4           | 4 (100.0)  |
| 500 mg initial dose of plus another dose                       | 3           | 1 (33.3)   |
| 1500 mg initial dose plus 1000 mg dose(s) every week           | 27          | 26 (96.2)  |
| 1500 mg initial dose plus 500 mg dose(s) every week            | 4           | 4 (100.0)  |
| 1000 mg initial dose plus 500 mg dose(s) every week            | 67          | 61 (91.0)  |
| 750 mg single dose   | 1           | 1 (100.0)  |
| 1000 mg initial dose plus 375 mg dose(s)                       | 1           | 1 (100.0)  |
| 1500 mg initial dose plus 1500 mg plus 1000 mg every 2 weeks   | 3           | 1 (33.3)   |
| Total  | 359         | 287 (90.2) |

Fig. 3 Dosing schemes of dalbavancin in the population





## Dalbavancin for infective endocarditis: A systematic review of effectiveness, safety, and dosing

Anastasios E Chaldoupis<sup>1</sup> · Vasilios Petrakis<sup>2</sup> · Petros Ioannou<sup>3</sup> · Konstantina A Tsante<sup>4</sup> · Deny Tsakri<sup>5</sup> · Aglaia Domouchtsidou<sup>6</sup> · Stella Baliou<sup>7</sup> · Marianna Vlachaki<sup>5</sup> · Alexandra Mpakosi<sup>8,9</sup> · Sotirios P Fortis<sup>10</sup> · George Samonis<sup>3,11</sup> · Rozeta Sokou<sup>12</sup> · Stefanos Bonovas<sup>13,14</sup> · Gerasimos Siasos<sup>1</sup> · Andreas G Tsantes<sup>6,15</sup>

**Con il TDM è tutto più facile!**

**Target efficacia: C<sub>min</sub> ≥8.04 mg/L (soglia conservativa) o ≥4.02 mg/L (soglia minima)**

**Conclusions** Dalbavancin demonstrates high cure rates and excellent tolerability in IE, and could offer an attractive alternative to conventional prolonged intravenous therapy.

Further randomized controlled trials are warranted to define standardized protocols

Although pharmacokinetics of dalbavancin is quite predictable, the therapeutic index may widely vary and optimal concentrations may not always be achieved, especially in patients with renal impairment, extreme body mass index, or prolonged suppressive therapy.

**In this context, therapeutic drug monitoring (TDM) is a very useful tool to ensure sustained therapeutic exposure and minimize the risk of subtherapeutic concentrations especially in cases of endovascular infections where prolonged and off-label use is required.**

Recent expert opinion panels have suggested that TDM may be considered in cases of long-term dalbavancin administration [7]. Unfortunately, consistent information regarding dalbavancin TDM in patients treated for infective endocarditis is lacking in the literature. Future studies evaluating the efficacy of dalbavancin in patients with infective endocarditis should also assess the clinical utility of TDM-guided dalbavancin therapy.

# TDM dei Nuovi Beta-Lattamici Anti-MRSA

## Ceftobiprole

- Penetrazione ELF: 25.5% (volontari sani); 69% media in modelli murini
- **Target PK/PD: 100% $fT > MIC$  (non ancora standardizzato per IE)**
- Rapporto tessuto/plasma valvolare: 0.14 (Studio ERADICATE)
- Nessun dato TDM standardizzato disponibile
- Schema ERADICATE: 500 mg q6h × 8 gg poi 500 mg q8h

## Ceftarolina

- **Target PK/PD: 100% $fT > 4 \times MIC$  (IE/endovascolare)**
- Infusione prolungata vs intermittente: 66% vs 33% target (MIC 2 mg/L)
- ELF penetrazione: 20-23% (q12h) → 20-34% (q8h)
- 600 mg q8h × 2h infusione: raccomandato in IE MRSA
- TDM real-world: impatto favorevole su target attainment in infezioni severe



# TDM Beta-Lattamici nelle Infezioni Profonde: Revisione Sistemática 2026

- 12 studi osservazionali inclusi (2005-2023); Vale C et al. J Antimicrob Chemother 2026
- Beta-lattamici studiati: amoxicillina, ampicillina, aztreonam, cefazolina, ceftobiprole, meropenem e altri
- Infezioni incluse: IE, infezioni osteoarticolari, batteriemie complesse, ascesso epidurale
- Unico studio con gruppo controllo non-TDM (Dorel et al.): nessuna differenza statisticamente significativa negli outcome
- 3 studi mostrano tendenza (non significativa) a outcome migliori con TDM guidato
- **TDM frequentemente porta a riduzioni di dose per rischio tossicità a dosi standard**
- **Qualità degli studi: 11/12 classificati come 'scarsa qualità' (Newcastle-Ottawa Scale)**
- Conclusione: evidenze attuali insufficienti per raccomandare TDM BL routinario in infezioni profonde

**COMMENTO: Pochi lavori pubblicati  
anche perché ci sono pochissimi  
centri/laboratori che dosano (TDM) in  
maniera affidabile i nuovi beta-lattamici**



# Target PK/PD dei Beta-Lattamici nelle Infezioni Profonde

- Attività tempo-dipendente: efficacia dipende da  $fT > MIC$  (% tempo sopra MIC della frazione libera)
- Target conservativo (storico): 40-70% $fT > MIC$  (dati in vitro)
- **Target aggressivo (critici e infezioni profonde): 100% $fT > MIC$  fino a 100% $fT > 4-5 \times MIC$**
- **Biofilm: riduce suscettibilità  $\rightarrow MBEC \gg MIC \rightarrow$  necessità di esposizioni più elevate**
- Problema: uso di ECOFF vs MIC misurata  $\rightarrow$  ECOFF spesso più alto  $\rightarrow$  target sovrastimati  $\rightarrow$  rischio tossicità
- Tossicità BL: soglie non validate; proposta  $>8-10 \times MIC$  ma non confermata per singolo agente
- IE: ipoalbuminemia frequente  $\rightarrow$  alterazione frazione libera  $\rightarrow$  stima errata  $fT > MIC$  con formula di legame
- **TDM in infezioni profonde: non 'one-size-fits-all'; necessità di approcci specifici per syndrome  $\rightarrow$  BL+BLI**

## Therapeutic drug monitoring (TDM) of $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor (BL/BLI) drug combinations: insights from a pharmacometric simulation study

Amaury O'Jeanson<sup>1</sup>, Elisabet I. Nielsen <sup>1</sup> and Lena E. Friberg <sup>1\*</sup>

**In severe infections sustained by multidrug-resistant germs...the PK/PD approach needs to be more aggressive for both BL and BLI.**

**Table 2.** Summary of PK/PD targets for each BL/BLI combination (extracted from EUCAST's rationale documents) and MIC increments used for computation of PTA

| BL/BLI drugs | PK/PD target                      | EUCAST           | Severe | Aggressive | MIC <sub>BL/BLI</sub> (mg/L) |
|--------------|-----------------------------------|------------------|--------|------------|------------------------------|
| Ceftazidime  | %fT > MIC                         | 50%              | 75%    | 100%       | 1-2-4- <b>8</b>              |
| Avibactam    | %fT > C <sub>T</sub> <sup>a</sup> | 50%              | 75%    | 100%       |                              |
| Ceftolozane  | %fT > MIC                         | 30%              | 45%    | 60%        | 0.5-1-2- <b>4</b>            |
| Tazobactam   | %fT > C <sub>T</sub> <sup>a</sup> | 20%              | 30%    | 45%        |                              |
| Imipenem     | %fT > MIC                         | 6.5%             | 15%    | 35%        | 0.25-0.5-1- <b>2</b>         |
| Relebactam   | fAUC <sub>0-24h</sub> /MIC        | ≥5.2             | ≥8     | ≥12        |                              |
| Meropenem    | %fT > MIC                         | 45%              | 70%    | 100%       | 1-2-4- <b>8</b>              |
| Vaborbactam  | fAUC <sub>0-24h</sub> /MIC        | ≥35              | ≥50    | ≥65        |                              |
| Piperacillin | %fT > MIC                         | 40%              | 70%    | 100%       | 1-2-4- <b>8</b>              |
| Tazobactam   | %fT > C <sub>T</sub> <sup>a</sup> | 40% <sup>b</sup> | 70%    | 100%       |                              |

In bold: non-species related breakpoints. EUCAST: PK/PD targets sourced from EUCAST rationale documents for BL/BLI combinations; Severe: PK/PD targets for patients with a severe infection; Aggressive: aggressive PK/PD targets.

<sup>a</sup>Threshold concentration (C<sub>T</sub>) of 1 mg/L.

<sup>b</sup>The defined portion of the dosing interval for the TAZ target was extrapolated since unspecified in the rationale document.

# Beta-Lactam Antibiotic Therapeutic Drug Monitoring in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis

1848 • CID 2022:75 (15 November) • Pai Mangalore et al

Rekha Pai Mangalore,<sup>1,2,✉</sup> Aadith Ashok,<sup>1</sup> Sue J. Lee,<sup>1,2</sup> Lorena Romero,<sup>3</sup> Trisha N. Peel,<sup>1,2</sup> Andrew A. Udy,<sup>4,5</sup> and Anton Y. Peleg<sup>1,2,6</sup>

<sup>1</sup>Department of Infectious Diseases, Alfred Hospital, Alfred Health, Melbourne, Victoria, Australia; <sup>2</sup>Central Clinical School, Monash University, Melbourne, Victoria, Australia; <sup>3</sup>Ian Potter Library, Alfred Hospital, Melbourne, Victoria, Australia; <sup>4</sup>Department of Intensive Care and Hyperbaric Medicine, Alfred Hospital, Alfred Health, Melbourne, Victoria, Australia; <sup>5</sup>School of Public Health and Preventative Medicine Australia, Monash University, Melbourne, Victoria, Australia; and <sup>6</sup>Monash Biomedicine Discovery Institute, Department of Microbiology, Monash University, Melbourne, Victoria, Australia

**TDM-guided dosing was associated with improved clinical cure (relative risk, 1.17; 95% confidence interval [CI], 1.04 to 1.31), microbiological cure (RR, 1.14; 95% CI, 1.03 to 1.27), treatment failure (RR, 0.79; 95% CI, .66 to .94), and target attainment (RR, 1.85; 95% CI, 1.08 to 3.16).**

**TDM-guided dosing improved clinical and microbiological cure and treatment response.**

# Endocarditi da Gram-negativi

- Rare (2–10% delle endocarditi infettive) ma associate a elevata mortalità.
- Distinzione principale: Gram-negativi non-HACEK e gruppo HACEK.
- Spesso correlate a dispositivi intravascolari, procedure invasive e comorbidità.

## Principali Patogeni

- Non-HACEK: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*.
- HACEK: *Haemophilus*, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, *Kingella*.
- Diagnosi basata su emocolture, ecocardiografia e antibiogramma.

## Terapia Antimicrobica

- Non-HACEK: b-lattamico attivo (cefepime, piperacillina/tazobactam o meropenem) **associato a aminoglicoside o fluoroquinolone**.
- *Pseudomonas*: frequente utilizzo di terapia combinata per almeno 6 settimane.
- HACEK: **ceftriaxone EV** come trattamento di prima scelta.

## Nuove Terapie e Ruolo della Chirurgia

- Nuovi antibiotici: ceftazidime/avibactam, meropenem/vaborbactam, cefiderocol.
- Chirurgia indicata in caso di insufficienza cardiaca, vegetazioni estese o infezione persistente.
- Approccio multidisciplinare essenziale per migliorare la sopravvivenza.
- **Raccomandato TDM → PK/PD**

# Endocardite Fungina

## Epidemiologia e Patogeni

- Patologia rara ma ad elevata mortalità.
- Principali agenti: *Candida* spp. e *Aspergillus* spp.
- Fattori di rischio: protesi valvolari, immunosoppressione, cateteri vascolari, uso prolungato di antibiotici.
- Diagnosi complessa: emocolture, ecocardiografia, biomarcatori e microbiologia molecolare.

## Terapia Antifungina

### Endocardite da *Candida*

- Echinocandine (caspofungina, micafungina, anidulafungina) oppure amfotericina B liposomiale ± flucitosina.
- Consolidamento con fluconazolo se il ceppo è sensibile.

### Endocardite da *Aspergillus*

- Voriconazolo farmaco di prima scelta.
- Alternative: isavuconazolo o amfotericina B liposomiale.

## Chirurgia e Monitoraggio Terapeutico

- La chirurgia valvolare è spesso necessaria per migliorare la sopravvivenza.
- Rimozione delle vegetazioni e sostituzione della valvola infetta.
- Durata del trattamento: almeno 6 settimane, spesso più lunga.
- **TDM raccomandato per voriconazolo e altri azolici selezionati.**
- Follow-up clinico, microbiologico ed ecocardiografico indispensabile.

**Terapie parenterali (prevalentemente EV)...**

**...e le terapie orali?**

Review

# Oral Therapy for Infective Endocarditis: Where Do We Stand?

Fatima Allaw <sup>1,2,†</sup>, Maya Dagher <sup>3,†</sup> , Hiba Saliba <sup>4</sup>, Jana Khalil <sup>5</sup> and Souha S. Kanj <sup>4,6,\*</sup> 

**Standard therapy for infective endocarditis (IE) usually requires 4–6 weeks of intravenous (IV) antibiotics, ensuring sustained bactericidal concentrations, yet resulting in prolonged hospitalization and increased cost of care.**

**These challenges have driven interest in oral antibiotic therapy (OAT) as a step-down strategy for selected, clinically stable patients.**

## Bioavailability and Pharmacokinetics

Endocardial vegetations are dense aggregates of fibrin and platelets embedding a high bacterial inoculum, which limits drug penetration and increases the risk of relapse if antibiotic exposure is suboptimal. From that emerged the concept of the need for prolonged IV therapy for IE to allow time for antibiotics to achieve sustained bactericidal concentrations at the site of infection.

The **PK/PD principles guiding antibiotic choice in IE** include time-dependent killing, in which  $\beta$ -lactams are most effective when drug concentrations remain above the minimum inhibitory concentration (MIC) for a sufficient portion of the dosing interval, supporting strategies such as prolonged infusion or continuous infusion in severe illness.

With exposure over time, the area under the curve over the minimum inhibitory concentration (AUC/MIC) is also essential for drugs such as glycopeptides like vancomycin, daptomycin, or oxazolidinones such as linezolid, where an optimized AUC, particularly for enterococcal infections, is desirable.

Finally, concentration-dependent killing is used by aminoglycosides and fluoroquinolones and relies on high peak concentrations relative to the MIC of the organisms.



# Amoxicillina

*β-lattamico aminopenicillinico*

## ● Biodisponibilità

Dose-dipendente: ~100% a 375 mg → ~55% a 3000 mg.  
L'assorbimento è saturabile.

## ⚠ Limitazioni MIC/Esposizione

Efficace solo se  $MIC \leq 2$  mg/L con 1 g TID standard. Dosi  $\geq 2,5$  g TID necessarie per  $MIC > 8$  mg/L.

## ⬡ PK/PD

**Killing tempo-dipendente ( $T > MIC$ ).** Richiede che i livelli rimangano al di sopra dell'MIC per una quota sufficiente dell'intervallo di dosaggio.

## ✓ Evidenze per IE

Usata per Streptococchi ed E. faecalis. Regimi ad alte dosi in valutazione nel trial RODEO-2.

# Amoxicillina–Clavulanato

*β-lattamico con inibitore delle β-lattamasi*

## ● Biodisponibilità

Simile all'amoxicillina: assorbimento dose-dipendente e saturabile.

## ⬡ PK/PD

Stesso meccanismo di **killing tempo-dipendente** dell'amoxicillina. Il clavulanato protegge dall'idrolisi delle β-lattamasi.

## ⚠ Limitazioni MIC/Esposizione

Richiede  $MIC \leq 1-2$  mg/L per raggiungere i target PK/PD. Dose elevata necessaria.

## ✓ Evidenze per IE

Dati limitati specifici per IE. Confinato a patogeni con MIC bassa.

# Penicilline Semisintetiche

*Dicloxacillina, Oxacillina, Cloxacillina*

## ● Biodisponibilità

Subottimale: dicloxacillina 38–50%; oxacillina ~30%. Il cibo riduce l'assorbimento di >40%.

## ⚠ Limitazioni MIC/Esposizione

Le concentrazioni devono superare l'MIC per il 60–70% dell'intervallo di dosaggio. PTA molto bassa (9–17%) per dicloxacillina vs. stafilococchi (sub-studio POET).

## ⬡ PK/PD

**Killing tempo-dipendente.** Emivita breve → dosaggio frequente (ogni 4–6 h) per mantenere livelli terapeutici.

## ✓ Evidenze per IE

Agenti IV standard per MSSA; le forme orali hanno evidenza limitata in IE. Non raccomandate in monoterapia orale.

# Fluorochinoloni

*Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Delafloxacin*

## ● Biodisponibilità

Alta per la maggior parte degli agenti (90–100%).  
Concentrazione-dipendenti.

## ⬡ PK/PD

**Killing concentrazione-dipendente (AUC/MIC).** La  
moxifloxacin a 400 mg/die raggiunge AUC/MIC superiori a  
levo/cipro.

## ⚠ Limitazioni MIC/Esposizione

Moxifloxacin: rischio di resistenza se  $MIC > 0,06-0,125$  mg/L.  
Delafloxacin:  $MIC_{50}$  0,004  $\mu\text{g/mL}$  (non studiata in IE).  
Levofloxacin inefficace in alcuni modelli streptococcici.

## ✓ Evidenze per IE

Ciprofloxacin + rifampicina efficace per IE destra da MSSA in  
PWID. Dati scarsi per streptococchi. Nuovi agenti non ancora  
studiati in IE.

# Linezolid

*Ossazolidinone*

## ● Biodisponibilità

~100%. Eccellente penetrazione tissutale e nelle vegetazioni.

## ⬡ PK/PD

**AUC/MIC o T>MIC.** Schema standard 600 mg x2/die, ma ampia variabilità interindividuale nel drug clearance. TDM consigliato.

## ⚠ Limitazioni MIC/Esposizione

Efficacia ridotta se  $MIC \geq 2-4$  mg/L. In obesità, insufficienza renale/epatica: accumulo e rischio di tossicità (mielotossicità). Riduzione a 300 mg x2 in IR severa.

## ✓ Evidenze per IE

Usato principalmente come terapia di salvataggio o step-down. Riportato in case series e revisioni. Richiede monitoraggio CBC settimanale.

# Rifampicina e Clindamicina

*Usate in regimi di combinazione*

## ● Biodisponibilità

Rifampicina: eccellente assorbimento orale. Clindamicina: ~60%, ridotta a 15% in co-somministrazione con rifampicina.

## ⚠ Limitazioni MIC/Esposizione

Rifampicina riduce marcatamente l'esposizione alla clindamicina orale (interazione NON osservata con infusione IV continua). Riduzione dell'esposizione anche a linezolid e moxifloxacin.

## ⬡ PK/PD

**Rifampicina (AUC/MIC):** potente induttore enzimatico; ottima penetrazione nei biofilm.

**Clindamicina (AUC/MIC) →** tempo-dipendente: dosaggio da aggiustare per peso corporeo e clearance.

## ✓ Evidenze per IE

Rifampicina: utile nelle IE su protesi/device (anti-biofilm), solo in combinazione. Clindamicina: usata in batteriemia, nessuno studio specifico in IE.

# Trimetoprim–Sulfametossazolo (TMP/SMX)

*Sulfamidico anti-folato*

## ● Biodisponibilità

Fino al 90%. Ottima penetrazione tissutale, incluse le vegetazioni.

## ⬡ PK/PD

**Killing concentrazione-dipendente**; meccanismo sinergico (inibisce 2 step consecutivi della sintesi dei folati) → attività battericida contro *S. aureus*.

## ⚠ Limitazioni MIC/Esposizione

L'efficacia può ridursi in tessuti ricchi di timidina (tessuti danneggiati), potenzialmente limitandone il ruolo in IE.

## ✓ Evidenze per IE

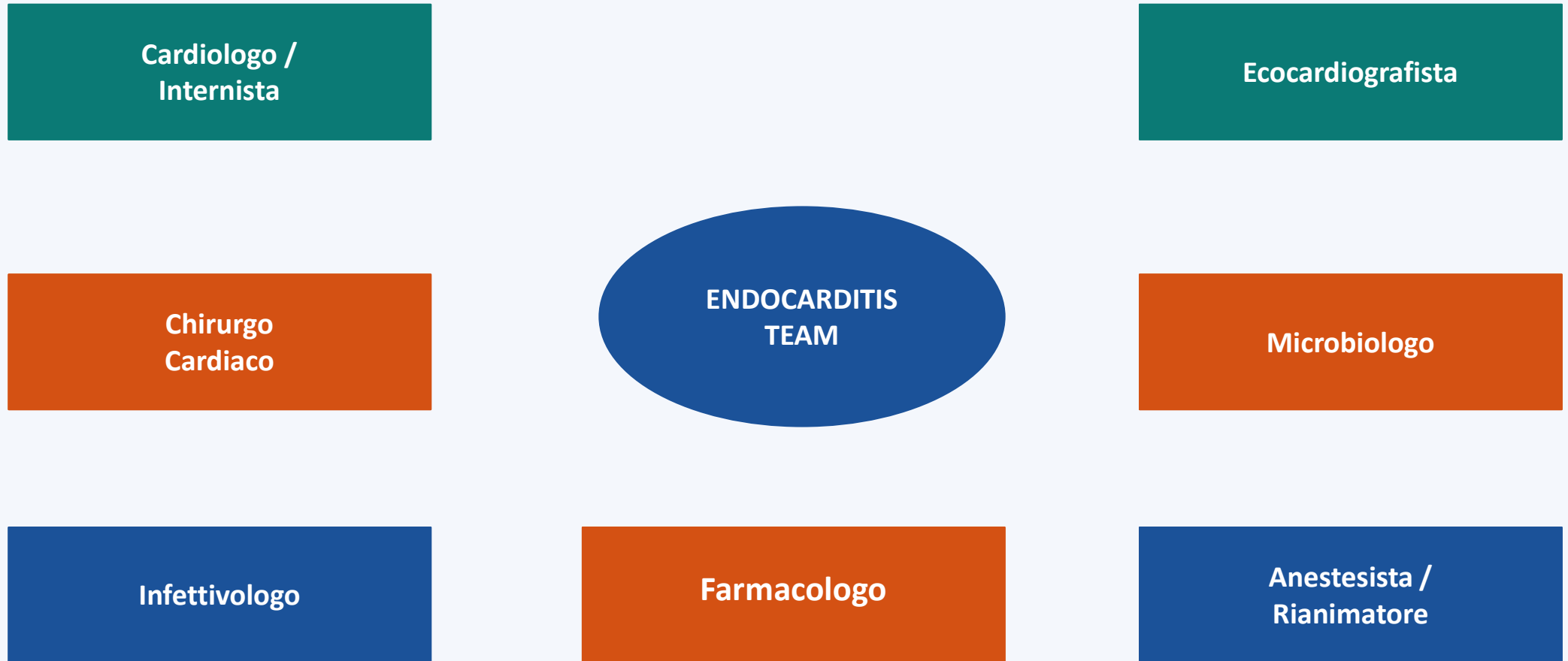
High-dose orale (2 DS x3/die) ± clindamicina: step-down efficace per IE da *S. aureus* (MSSA e MRSA) in studi di coorte. Mortalità intra-ospedaliera ridotta (10% vs 18%) in uno studio retrospettivo francese (n=84).

# Raccomandazioni, Gap e Prospettive Future per OAT

- Le Linee Guida ESC 2023 hanno adottato i regimi POET come opzione di step-down per pazienti stabili con criteri soddisfatti. AHA/IDSA non ancora aggiornate.
- Outcome primario composito a 6 mesi: 9% (OAT) vs 12,1% (IV). Degenza mediana post-randomizzazione: 3 gg vs 19 gg ( $p < 0,001$ ).
- Combinazioni preferite:  $\beta$ -lattamico + fluorochinolone, linezolid o rifampicina. Monitoraggio TDM dove indicato (linezolid, rifampicina, acido fusidico).
- Attenzione alle interazioni: rifampicina riduce i livelli di clindamicina orale, linezolid e moxifloxacina.
- Gap aperti: timing ottimale del passaggio, scelta e dosaggio dell'OAT, validazione in MRSA, Gram-negativi, pediatrici. Trials in corso: RODEO-1 e RODEO-2.
- L'OAT è una strategia evidence-based, sicura ed efficace in pazienti selezionati, e rappresenta un passo verso una gestione più personalizzata e patient-centered. ...e TDM-Guidata?!?!



# L'Endocarditis Team: Composizione e Ruoli



*Neurologia, Geriatria, Nefrologia, Specialisti in Addiction: coinvolti secondo epidemiologia locale e comorbidità*

# Riepilogo TDM: Target Terapeutici per Farmaco in IE

| Farmaco        | Target Efficacia                              | Target Sicurezza   | Campionamento                              | Quando TDM                               |
|----------------|---|--|--|--|
| Vancomicina    | AUC/MIC 400-600 mg·h/L                        | Evitare AUC >600;<br>trough <20 mg/L                         | A steady-state (48h),<br>poi periodico     | Sempre in IE                             |
| Daptomicina    | AUC/MIC >666                                  | C <sub>min</sub> <24 mg/L;<br>AUC <sub>24h</sub> <939 mg·h/L | C <sub>min</sub> e picco a<br>steady-state | In critici e IE; CPK<br>settimanale      |
| Linezolid      | C <sub>min</sub> 2-7 mg/L                     | C <sub>min</sub> <7 mg/L per<br>ridurre<br>mielosuppressione | Dosaggio pre-<br>somministrazione          | Ogni 48-72h; specie<br>anziani e IRC     |
| Ceftarolina    | 100%fT>4×MIC                                  | Non definita; tossicità<br>rara                              | Mid-dose o trough                          | In IE refrattaria o dosi<br>non standard |
| Dalbavancin    | C <sub>min</sub> ≥8.04 mg/L;<br>fAUC/MIC >111 | Non problemi noti a<br>dosi standard                         | Prima 2a dose; poi<br>giorno 28-35         | Terapia >4 settimane;<br>OPAT            |
| .....altri.... | ...   | ...  | ...  | Quasi sempre<br>raccomandato!            |

## **Conclusioni, Sfide Aperte e Direzioni Future nella Ricerca sull'IE (dal punto di vista farmacologico)**

- **Mancano RCT di alta qualità per definire in maniera inequivocabile il ruolo del TDM (in particolare dei BL) nelle EI**
- **Validare target PK/PD syndrome-specifici (soprattutto per i farmaci emergenti → es. long acting)**
- **Sviluppare metodi per misurare concentrazioni antibiotiche dei nuovi farmaci, ....anche nel tessuto bersaglio (vegetazioni, protesi)?**
- **Il TDM per personalizzare la terapia (una terapia lunga e complessa) è un tool che risulta essere essenziale e sempre più indicato nei lavori.**

# Acknowledgement

## University of Turin

Prof. Giovanni Di Perri  
Prof. Francesco Giuseppe De Rosa  
Prof. Stefano Bonora  
Prof. Andrea Calcagno  
Maria Cristina Tettoni  
Laura Trentini  
Letizia Marinaro  
Giuseppe Cariti  
Lucio Boglione  
Silvia Corcione

## The Laboratory Team

Prof.ssa Jessica Cusato  
Prof. Amedeo De Nicolò  
Mauro Sciandra  
Miriam Antonucci  
Alessandra Manca  
Alice Palermi  
Sara Soloperto  
Martina Billi  
Elisa Barnini  
Elisa Martina  
Elisa Sanfelici  
Gianluca Bianco  
Riccardo Marras  
Marco Simiele  
Domenico Maiese  
Fabio Favata  
Elena Cat Genova  
Giorgia Menegatti

## Scientific Partners

Massimo Tempestilli (Roma)  
Marco Cantù (Bellinzona, SUI)  
Antonello Di Paolo (Pisa)  
Krzysztof Goryński (Bydgoszcz, POL)



[www.tdm-torino.org](http://www.tdm-torino.org)

[antonio.davolio@unito.it](mailto:antonio.davolio@unito.it)

Laboratory of Clinical Pharmacology and  
Pharmacogenetics

PHASE I A.I.F.A, UNI EN ISO 9001 and 13485 (CE-IVD)  
Certified Laboratory