

Indicazioni per l'armonizzazione degli intervalli terapeutici dei farmaci antibatterici

Giuliana Cangemi¹, Laura Barbagallo¹, Alessia Cafaro^{1,2}, Federica Pigliasco¹, Bianca Maria Goffredo³ e Antonello Di Paolo⁴ per il Gruppo di Studio SIBioC Therapeutic Drug Monitoring e Personalizzazione della Terapia

¹IRCCS Istituto Giannina Gaslini, U.O.C. Laboratorio Centrale di Analisi Settore Cromatografia e Spettrometria di Massa, Genova.

²Dipartimento di medicina Interna, Farmacologia e Tossicologia, Università di Genova.

³Laboratorio Malattie Metaboliche e Biologia del Farmaco, I.R.C.C.S. Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma.

⁴University of Pisa, Dipartimento di Medicina sperimentale e clinica, Università di Pisa.

ABSTRACT

Indications for the harmonization of the therapeutic intervals of antibacterial drugs.

In the last years infections due to multi-drug resistant Gram-positive and Gram-negative bacteria have increased. The accurate measurement of plasma concentrations of antibacterial drugs is crucial to identify antimicrobial therapies based on pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) strategies. The aim of this paper is to provide an overview of the currently available information on PK/PD, minimal inhibitory concentration (MIC) and their relationships, for optimal antibacterial treatment in daily practice. Relevant papers reporting PK/PD data on different antibiotics, administered intravenously for the treatment of infections due to bacteria with reduced sensitivity or overt resistance to antibiotics, have been retrieved from the PubMed database. The classes of drugs considered were: beta-lactams, aminoglycosides, glycopeptides, lipopeptides, fluoroquinolones, tetracyclines, polymyxins and oxazolidinones. A short summary was prepared for each class of drugs and for specific drugs as well, including data on the mechanism of action, spectrum of activity and resistance, PK/PD index and target values related to MIC.

Parole chiave: TDM, intervallo terapeutico, farmaci antibatterici

INTRODUZIONE

La crescente incidenza di infezioni, sia nei bambini che negli adulti, dovute a batteri Gram-positivi e Gram-negativi resistenti agli antibiotici sta diventando un grave problema per i sistemi sanitari, anche se la distribuzione geografica di questo fenomeno non è omogenea (1). Le conseguenze della selezione di agenti patogeni resistenti sono particolarmente preoccupanti se consideriamo l'assenza di nuovi farmaci, almeno per le infezioni a carico di germi Gram-negativi, con la necessità di somministrare farmaci in uso da tempo e meno studiati in combinazioni complesse, spesso gravate da tossicità e con minori possibilità di ottenere un'esposizione farmacocinetica/farmacodinamica (PK/PD) ottimale (2,3). Negli ultimi anni è cresciuto l'interesse per l'associazione

tra effetto battericida nel sito di infezione e parametri farmacocinetici dell'antibatterico, ovvero delle relazioni PK/PD in base alla sensibilità del batterio al farmaco, intesa come minima concentrazione inibente (MIC) dell'agente patogeno. Molto probabilmente l'adozione di strategie terapeutiche basate sui dati PK/PD e sulle loro relazioni con la MIC batterica permetterebbe di migliorare l'efficacia dei trattamenti farmacologici, anche per le infezioni gravi, ed al contempo ridurre il rischio di selezionare ceppi resistenti (4,5). Seppur in maniera limitata e quasi esclusivamente per la popolazione adulta, questi dati sono ora disponibili per alcuni farmaci antibatterici.

Il presente documento ha lo scopo di fornire una panoramica delle conoscenze attualmente disponibili su

Corrispondenza a: Federica Pigliasco, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, U.O.C. Laboratorio Centrale di Analisi, Via Gerolamo Gaslini 5, Genova, Email: federicapigliasco@gaslini.org

Ricevuto: 22.06.2022

Revisionato: 16.07.2022

Accettato: 02.08.2022

Publicato on-line: 02.09.2022

DOI: 10.19186/BC_2022.059

PK/PD, MIC e le loro relazioni, per un efficace trattamento antibatterico nella pratica quotidiana¹.

OPERATIVITA'

Basandosi sulla rassegna di Gustinetti et al. (6) sono stati selezionati documenti che riportano dati PK/PD su vari antibiotici somministrati per via endovenosa per il trattamento delle infezioni dovute a batteri con ridotta sensibilità o franca resistenza agli antibiotici sia nella popolazione pediatrica che in quella adulta, attraverso una ricerca di documenti pertinenti nel database PubMed. Nel caso di indicazioni discordanti sono stati scelti i dati più recenti. I parametri PK/PD sono stati riportati secondo l'indice che meglio correla con la MIC batterica (ad esempio attività *in vitro*) per ciascun farmaco:

- concentrazioni plasmatiche minime (C_{\min} , trough, campione ottenuto immediatamente prima della somministrazione)
- concentrazioni plasmatiche massime (C_{\max})
- area sotto la curva tempo-concentrazione nelle 24 ore (AUC_{0-24}) calcolata usando una delle seguenti equazioni, raggruppate nello schema di Tabella 1.

Tabella 1

Equazioni per il calcolo dell'area sotto la curva tempo-concentrazione nelle 24 ore

In caso di infusione continua
$AUC_{0-24} = C_{\min} \text{ (mg/L)} \times 24 \text{ h (6)}$
In caso di infusione intermittente
primo giorno:
$AUC_{0-24} = [(\text{tempo di infusione} \times C_{\max})/2] + (C_{\max} - C_{\min})Kel$
ove
$Kel = \text{costante di eliminazione ed è calcolata con la formula:}$
$Kel = \ln(C_{\max}/C_{\min})/t$
dove t è la differenza (in ore) tra i campionamenti di C_{\max} e C_{\min}
per i giorni seguenti:
$AUC_{0-24} = [\text{tempo di infusione} \times (C_{\max} + C_{\min})/2] + (C_{\max} - C_{\min})Kel \text{ (7)}$

L'inserimento di queste equazioni in un foglio di calcolo computerizzato potrebbe essere il modo migliore per un uso nella pratica clinica.

RISULTATI

La Tabella 2 riassume gli indici di attività PK/PD

¹ La MIC rappresenta la concentrazione più bassa di un antibiotico in grado di inibire la crescita di un determinato ceppo batterico ed è generalmente riportata nell'antibiogramma, tranne per i laboratori di microbiologia che adottano il test di Kirby Bauer che per sue caratteristiche non può indicare la MIC e forniscono quindi solo le categorie interpretative (S= sensibile, I=intermedio e R=resistente). Le eccezioni sono rappresentate dal caso in cui il microrganismo è noto per essere intrinsecamente resistente ad un determinato antibiotico oppure quando i risultati delle colture microbiologiche da siti non sterili evidenziano la presenza di una flora microbica residente.

effettivi o concentrazioni plasmatiche tossiche e dosaggi endovenosi per il trattamento delle infezioni gravi sia nei bambini che negli adulti. Per ogni classe di farmaci e per composti specifici è stato preparato un breve riepilogo includendo dati sul meccanismo d'azione, spettro di attività e resistenza, indice PK/PD e valori target in relazione alla MIC.

Antibatterici beta-lattamici

I beta-lattamici sono una classe di antibatterici che inibiscono la sintesi della parete cellulare batterica di Gram-positivi e Gram-negativi, aerobi e anaerobi, con spettri di attività differenti (8). La resistenza è dovuta principalmente ad enzimi che degradano l'anello betalattamico (beta-lattamasi) o alla mutazione del bersaglio (PBP, penicillin-binding proteins). I beta-lattamici sono caratterizzati da un'attività battericida tempo-dipendente, e l'indice PK/PD che meglio correla con essa in modelli *in vitro* ed *in vivo* è la percentuale di tempo sopra la MIC ($t > MIC$) nell'intervallo tra due somministrazioni consecutive (9). Pertanto, una dose di carico seguita da un'infusione prolungata (2-3 ore) o continua potrebbe rappresentare il modo migliore per somministrare farmaci di questa classe (10).

In caso di infezioni dovute ad agenti patogeni sensibili alle betalattamici, un valore di $t > MIC$ pari al 50-70% dell'intervallo tra due dosi può essere considerato accettabile, ma in caso di infezioni da agenti patogeni con ridotta sensibilità un valore di C_{\min} uguale a MIC ($t \geq MIC$ per il 100% dell'intervallo di dose) dovrebbe essere l'obiettivo minimo (11).

In casi selezionati, soprattutto per le gravi condizioni dovute all'infezione, un valore di C_{\min} 4-5 volte superiore alla MIC è suggerito come soglia per ottenere un effetto terapeutico riducendo il rischio di selezionare ceppi resistenti (12).

I carbapenemi sono il gruppo di beta-lattamici con il più ampio spettro di attività e sono indicati per il trattamento di infezioni dovute ai batteri Gram-negativi produttori di beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL).

Nell'ambito di terapie di combinazione, meropenem ad alte dosi somministrato per il trattamento delle infezioni dovute ad *Enterobacteriaceae* produttrici di carbapenemasi (CPE) l'infusione prolungata (ad esempio, 3 ore) deve essere sempre considerata. Studi *in vitro* hanno finora confermato il ruolo di meropenem contro CPE quando MIC ≤ 32 mg/L, almeno in un terzo dei pazienti (13). Considerando la potenziale neurotossicità (convulsioni) dei carbapenemi in funzione della concentrazione, il monitoraggio terapeutico (TDM) dovrebbe essere eseguito almeno in pazienti critici e in quelli che ricevono un trattamento con carbapenemi ad alte dosi (esempio, 2 g x 3/die) (14).

In generale, la stabilità del campione di plasma per

Tabella 2

Tabella riassuntiva dei farmaci antibatterici con i rispettivi indici di attività PK/PD, efficacia e tossicità.

Classe di antibiotico	Indice PK/PD	Efficacia	Tossicità
Beta-lattamici	$t \geq \text{MIC}$	$t = \text{MIC}$ per almeno il 40% dell'intervallo tra le dosi, se possibile 4-5 volte $> \text{MIC}$ per 100% dell'intervallo tra le dosi per le infezioni severe; in caso di infezioni non severe un $t > \text{MIC}$ per il 50-70% dell'intervallo tra le dosi potrebbe essere accettabile	possibile neurotossicità per $C_{\text{min}} / \text{MIC}$ (considerato al breakpoint) > 8 per piperacillina-tazobactam e meropenem (es. Per piperacillina-tazobactam > 128 mg/L, meropenem > 64 mg/L)
Aminoglicosidi	$C_{\text{max}} / \text{MIC}$	$C_{\text{max}} / \text{MIC} > 8-10$	amikacina: < 10 mg/L 10 h dopo la fine dell'infusione; tutti gli altri aminoglicosidi: $C_{\text{min}} < 3-5$ mg/L a 24 h dal termine dell'infusione
Glico-Lipopeptidi			
Vancomicina	$\text{AUC} / \text{MIC};$ $t > \text{MIC}$	$\text{AUC} / \text{MIC} > 400$ C_{trough} in infusione intermittente 15-20 mg/L o 20-25 mg/L in infusione continua	C_{trough} o in qualunque momento durante l'infusione continua $> 27-28$ mg/L
Teicoplanina	C_{min}	$C_{\text{min}} > 10$ mg/L; 30 mg/L per infusione intermittente (3 volte alla settimana)	
Daptomicina	$\text{AUC} / \text{MIC};$ $C_{\text{max}} / \text{MIC}$	$\text{AUC} / \text{MIC} > 700;$ $C_{\text{max}} > 60$ mg/L	$C_{\text{min}} > 24$ mg/L
Fluorochinoloni	$\text{AUC} / \text{MIC};$ $C_{\text{max}} / \text{MIC}$	$\text{AUC} / \text{MIC} > 125$	
Tetracicline			
Tigeciclina	AUC / MIC	$\text{AUC} / \text{MIC} > 20$	
Polimixine			
Colistina	AUC / MIC	$\text{AUC} / \text{MIC} > 20$	Concentrazioni medie allo steady state > 2 mg/L

PK/PD, farmacocinetica/farmacodinamica; MIC, minima concentrazione inibente; C_{min} , concentrazioni plasmatiche minime, C_{max} , concentrazioni plasmatiche massime; AUC, area sotto la curva tempo-concentrazione; C_{trough} , campione ottenuto immediatamente prima della somministrazione.

TMD di betalattamine è simile per tutti i membri della famiglia. Pertanto, si considera stabile il plasma separato dalla componente corpuscolata per 2 ore a temperatura ambiente, per 24 ore a +4 °C, per 1 settimana a -20 °C. Nel caso specifico di meropenem, è opportuno procedere rapidamente alla separazione del plasma mediante centrifuga refrigerata. Alcuni kit commerciali oggi disponibili per piattaforme cromatografiche prevedono l'impiego di un agente stabilizzante.

Aminoglicosidi

Gli aminoglicosidi inibiscono la sintesi di proteine batteriche sia di Gram-positivi che di Gram-negativi aerobi (8). Gli aminoglicosidi mostrano un'attività battericida dipendente dalla concentrazione e l'indice PK/PD che correla meglio con l'attività *in vitro* è il rapporto C_{max}/MIC con un valore target ≥ 10 (9,15).

La tossicità è principalmente correlata a concentrazioni elevate presenti negli organi bersaglio (orecchio interno e rene), mentre i livelli plasmatici < 10 mg/L a 8-12 ore dopo la fine dell'infusione sono un indicatore dell'assenza o un rischio molto basso di tossicità (16). In particolare, si considerano limiti superiori dell'intervallo di tollerabilità valori di $C_{min} < 5$ mg/L e 2 mg/L per amikacina e gentamicina-tobramicina, rispettivamente (17,18). I valori di C_{max} e C_{min} indicati per l'intervallo terapeutico sono rispettivamente 20-30 mg/L e < 5 mg/L per amikacina, 5-10 mg/L e 0,5-2,0 mg/L per gentamicina e tobramicina. I valori di C_{max} e C_{min} per l'intervallo di tossicità sono > 30 mg/L e > 8 mg/L per amikacina, > 12 mg/L e < 2 mg/L per gentamicina e tobramicina.

Per quanto riguarda la stabilità, il plasma separato dalla componente corpuscolata è stabile a temperatura ambiente per 4 ore, a +4 °C per 1 settimana, a -20 °C per 2 settimane.

Glicopeptidi

Vancomicina mostra un'attività battericida tempo-dipendente; l'indice PK/PD che correla meglio con l'attività *in vitro* è il rapporto AUC/MIC, con un valore target > 400 (9,19). Concentrazioni minime di 15-20 mg/L in infusione intermittente o 20-25 mg/L in infusione continua sono associate a valori di AUC/MIC > 400 , almeno per *Staphylococcus aureus* (20). Tuttavia, questo obiettivo non può essere raggiunto nel caso di MIC $\geq 1,5$ mg/L, con un'alta probabilità di fallimento del trattamento. In questo caso, è consigliata la scelta di un altro farmaco (20). Il monitoraggio dei valori di C_{min} di vancomicina è anche indicato per prevenire lo sviluppo di tossicità, prima di tutto renale, e dovrebbe essere eseguito approssimativamente dopo 2-3 giorni di trattamento e almeno una volta alla settimana in un paziente con funzionalità renale stabile (20). Inoltre, è stato dimostrato che valori di $C_{min} < 10$ mg/L aumentano il rischio di infezioni da ceppi di *Staphylococcus aureus* con sensibilità intermedia (VISA) o resistenti (VRSA) a vancomicina (21), mentre valori di AUC/MIC > 480 sono raccomandati al fine di prevenire ulteriori resistenze in MRSA (22). Per la vancomicina l'intervallo terapeutico per C_{min} è 10-20 mg/L (15-20 mg/L per MRSA) e 30-40

mg/L per C_{max} . La tossicità è attesa con $C_{max} > 80$ mg/L.

Teicoplanina ha un'attività battericida tempo-dipendente e l'indice PK/PD che meglio correla con l'attività *in vitro* è C_{min} , con un valore target ≥ 10 mg/L (23). Tuttavia, le concentrazioni fino a 30 mg/L sono necessarie nelle infezioni gravi sia nel caso di somministrazione quotidiana o intermittente (3 volte a settimana dopo 3 giorni di carico) (24,25).

Poiché la valutazione della funzione renale è obbligatoria per modulare le dosi di teicoplanina, concentrazioni plasmatiche del farmaco dovrebbero essere monitorate ogni 3-5 giorni (25). Nonostante la scarsa disponibilità di dati nei bambini, il dosaggio raccomandato attualmente sembra essere inadeguato per raggiungere valori target di C_{min} e la correlazione tra dose e AUC deve essere approfondita (26).

Per la teicoplanina l'intervallo terapeutico per la C_{min} è 10-20 mg/L (15-30 mg/L per infezioni gravi) e 30-40 mg/L per la C_{max} . La tossicità è attesa con $C_{max} > 80$ mg/L.

Il plasma separato dalla componente corpuscolata è stabile a temperatura ambiente per 4 ore, a +4 °C per 1 settimana, a -20 °C per 2 settimane.

Lipopeptidi

Daptomicina mostra un'attività battericida concentrazione-dipendente, agendo mediante alterazione del potenziale di membrana e quindi inibendo la sintesi di RNA, DNA e proteine (23). Una delle caratteristiche più importanti è il rapido effetto battericida nella prima ora dopo l'infusione. L'indice PK/PD che meglio correla con l'attività *in vitro* è il rapporto AUC/MIC, con batteriocidia per valori di AUC/MIC > 700 o batteriostasi per valori > 400 (7,27). Un altro parametro utile nel TDM del farmaco è il rapporto C_{max}/MIC con valori $> 60-100$ (28). In considerazione dei valori decisionali epidemiologici (ECOFF) per stafilococchi e streptococchi, valori di $C_{max} > 60$ mg/L potrebbero già essere considerati efficaci. La dose giornaliera registrata di daptomicina è di 4-6 mg/kg infusa i.v. in 30 min in monosomministrazione giornaliera. A causa di una ridotta sensibilità al farmaco da parte di alcuni ceppi di batteri Gram positivi, sono state somministrate dosi off-label fino a 12 mg/kg/die o ridotto il tempo di infusione a 5 minuti. In presenza di ceppi MRSA con valori elevati di MIC ($\geq 1,5$ mg/L) per vancomicina la dose di daptomicina proposta è stata di 10 mg/kg/die (29). Dosi superiori a 12 mg/kg/die mostrano un aumento significativo della tossicità senza significativi aumenti di efficacia (30). La farmacocinetica differisce in età pediatrica con emivita più breve nei più giovani rispetto ad adolescenti e adulti, ma dosi di 8-10 mg/kg/die sono attualmente utilizzate in pediatria, senza gravi eventi avversi (31). Per quanto concerne il rischio di tossicità, valori di $C_{min} > 24$ mg/L sono stati associati ad una maggiore tossicità (28,29,31,32).

Il plasma separato dalla componente corpuscolata è stabile, se conservato in bagno di ghiaccio, per 6 ore, a -20 °C per 4 settimane (33).

Fluorochinoloni

I fluorochinoloni inibiscono la sintesi del DNA batterico e sono potenzialmente attivi contro i Gram-negativi aerobi, inclusi *Pseudomonas aeruginosa*, e Gram-positivi, ma hanno attività limitata contro enterococchi e anaerobi. I fluorochinoloni mostrano un'attività battericida dipendente dalla concentrazione, e l'indice PK/PD che meglio correla con l'attività *in vitro* è il rapporto AUC/MIC. Valori superiori a 125 sono associati ad azione battericida di Gram-negativi mentre valori più bassi sono richiesti per Gram-positivi (15,34). Il rapporto C_{max}/MIC è stato considerato come determinante secondario di attività *in vitro* di questi farmaci, con un valore target ≥ 8 (35).

In particolare, per ciprofloxacina si considera predittivo di efficacia un valore di $fAUC/MIC > 100$, ove $fAUC$ è il valore di AUC di ciprofloxacina libera dal legame alle proteine plasmatiche (36). Ciprofloxacina ha un legame farmaco-proteico del 20-40% (37).

Il plasma separato dalla componente corpuscolata, se conservato in bagno di ghiaccio, è stabile per 6 ore, a $-20^{\circ}C$ per 4 settimane (33).

Tetracicline

Le tetracicline sono una classe di farmaci che inibiscono la sintesi proteica, con conseguente effetto batteriostatico. Due sono gli antibatterici delle cosiddette tetracicline a lunga durata d'azione disponibili per il trattamento endovenoso di infezioni dovute ad agenti patogeni resistenti: minociclina (tetraciclina di seconda generazione) e tigeciclina (tetraciclina di terza generazione o glicilciclina). Le tetracicline hanno un'attività battericida tempo-dipendente e l'indice PK/PD che meglio correla con l'attività è il rapporto AUC/MIC, con un valore target > 20 per tigeciclina e > 25 per minociclina (15,34,38).

Il plasma separato dalla componente corpuscolata è stabile a temperatura ambiente e in ghiaccio per 6 ore, a $-20^{\circ}C$ per 4 settimane (33).

Polimixine

Colistina (polimixina E) è un antibiotico polipeptidico cationico che consiste di oltre 30 componenti, i principali sono la colistina A e la colistina B (39). È disponibile in Europa come colistina solfato o colistina metasolfonato (colistimetato, CMS), un pro-farmaco inattivo che viene convertito *in vivo* in colistina (40). La colistina ha un'attività battericida concentrazione-dipendente e l'indice PK/PD significativamente associato ad efficacia è il rapporto AUC/MIC. Il valore target desiderabile per un effetto battericida sembra essere > 25 (41,42).

Inoltre, valori di $fC_{max}/MIC > 6$ sono anch'essi associati ad un effetto battericida nei confronti di ceppi di *Klebsiella pneumoniae* (42). Infine, valori di $C_{min} < 2,5-3$ mg/L (o di AUC totali < 100 h x mg/L) possono essere considerati un target accettabile per un effetto antibatterico, limitando significativamente il rischio di tossicità soprattutto a carico del rene (42-44).

Pertanto, il TDM è consigliabile ma dovrebbe essere

eseguito con cautela a causa della conversione continua di CMS in colistina dopo che il campione di sangue è stato prelevato e questo potrebbe portare a concentrazioni plasmatiche erroneamente elevate (44).

Il plasma separato dalla componente corpuscolata, se conservato in bagno di ghiaccio, è stabile per 6 ore, a $-20^{\circ}C$ per 4 settimane (33).

Oxazolidinoni

Linezolid è, attivo solo contro Gram-positivi, inclusi *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina (MRSA) e *Enterococco* resistente alla vancomicina (VRE). Il suo meccanismo d'azione prevede l'inibizione della sintesi proteica (8). Ha un'attività battericida tempo-dipendente e un effetto persistente da moderato a prolungato (23). L'indice PK/PD che meglio correla con l'attività *in vitro* del farmaco è il rapporto AUC/MIC, con valori target superiori a 80-120 ma alcuni studi suggeriscono anche $t > MIC > 85\%$ come determinante PK/PD secondario di efficacia (15,32,34). I protocolli di TDM possono fare riferimento a valori di C_{min} desiderabili compresi nell'intervallo 2-8 mg/L (45,46). Per l'ampia variabilità interindividuale che caratterizza il farmaco (47) l'applicazione dei protocolli di TDM è raccomandabile, soprattutto in presenza di ridotta sensibilità al farmaco da parte della specie batterica (ad esempio $MIC \geq 2$ mg/L) (48).

Il plasma separato dalla componente corpuscolata è stabile a temperatura ambiente per 6 ore, 4 settimane a $-20^{\circ}C$ (33).

CONCLUSIONI

L'uso degli antibatterici in terapia è condizionato dal rapporto fra sensibilità del patogeno al farmaco e la concentrazione che quest'ultimo raggiunge nella sede dell'infezione. Per questo motivo l'adozione di strategie terapeutiche basate sui dati PK/PD e sulle loro relazioni con la MIC batterica molto probabilmente permette di migliorare l'efficacia dei trattamenti farmacologici, anche per le infezioni gravi, ed allo stesso tempo di ridurre il rischio di selezionare ceppi resistenti. Il presente documento può essere quindi uno strumento utile per mettere in atto la personalizzazione delle terapie nella buona pratica clinica.

CONFLITTO DI INTERESSI

Nessuno

BIBLIOGRAFIA

1. Health Protection Surveillance Centre. Antimicrobial resistance and healthcare-associated infections - Annual epidemiological report 2014 [2012 data]. Annu Epidemiol Rep Commun Dis Eur 2015;1-23.
2. Castagnola E, Mikulska M, Barabino P, et al. Current research in empirical therapy for febrile neutropenia in cancer patients: What should be necessary and what is going on. Expert Opin Emerg Drug 2013;18:263-78.
3. Orsi GB, Falcone M, Venditti M. Surveillance and management of multidrug-resistant microorganisms. Expert

- Rev Anti Infect Ther 2011;9:653-79.
4. Hesje CK, Tillotson GS, Blondeau JM. MICs, MPCs and PK/PDs: A match (sometimes) made in hosts. *Expert Rev Respir Med* 2007;1:7-16.
 5. Drusano GL. Antimicrobial pharmacodynamics: Critical interactions of "bug and drug." *Nat Rev Microbiol* 2004;2:289-300.
 6. Gustinetti G, Cangemi G, Bandettini R, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters for treatment optimization of infection due to antibiotic resistant bacteria: a summary for practical purposes in children and adults. *J Chemother* 2018;30:65-81.
 7. Pai MP, Russo A, Novelli A, et al. Simplified equations using two concentrations to calculate area under the curve for antimicrobials with concentration-dependent pharmacodynamics: Daptomycin as a motivating exam. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:3162-7.
 8. Kohanski MA, Dwyer DJ, Collins JJ. How antibiotics kill bacteria: from targets to networks. *Nat Rev Microbiol* 2010;8:423-35.
 9. Adembri C, Novelli A. Pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters of antimicrobials: Potential for providing dosing regimens that are less vulnerable to resistance. *Clin Pharmacokinet* 2009;48:517-28.
 10. Roberts JA, Webb S, Paterson D, et al. A systematic review on clinical benefits of continuous administration of β -lactam antibiotics. *Crit Care Med* 2009;37:2071-8.
 11. Dufour G, Montravers P. Pharmacokinetics of antibiotics or antifungal drugs in intensive care units. *Curr Infect Dis Rep* 2009;11:14-20.
 12. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: Challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis* 2014;14:498-509.
 13. Del Bono V, Giacobbe DR, Marchese A, et al. Meropenem for treating KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: Should we get to the PK/PD root of the paradox? *Virulence* 2017;8:66-73.
 14. Beumier M, Casu GS, Hites M, et al. Elevated β -lactam concentrations associated with neurological deterioration in ICU septic patients. *Minerva Anestesiol* 2015;81:497-506.
 15. Barbour A, Scaglione F, Derendorf H. Class-dependent relevance of tissue distribution in the interpretation of anti-infective pharmacokinetic/pharmacodynamic indices. *Int J Antimicrob Agents* 2010;35:431-8.
 16. Cohen R, Chidiac C, Pean Y et al. Update on good use of injectable aminoglycosides, gentamycin, tobramycin, netilmycin, amikacin. Pharmacological properties, indications, dosage, and mode of administration, treatment monitoring. *Med Mal Infect* 2012;42:301-8.
 17. Duszynska W, Taccone FS, Hurkacz M, et al. Therapeutic drug monitoring of amikacin in septic patients. *Crit Care* 2013;17:R165.
 18. Hodiament CJ, Juffermans NP, Janssen JM, et al. Optimization of gentamicin peak concentrations in critically ill patients. *Crit Care* 2016;20:522-30.
 19. Le J, Bradley JS, Murray W, et al. Improved Vancomycin dosing in children using area under the curve exposure. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:e155-63.
 20. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Heal Pharm* 2009;66:82-98.
 21. Sakoulas G, Gold HS, Cohen RA, et al. Effects of prolonged vancomycin administration on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in a patient with recurrent bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:699-704.
 22. Zelenitsky S, Alkurdi N, Weber Z, et al. Preferential emergence of reduced vancomycin susceptibility in health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates during continuous-infusion vancomycin therapy in an in vitro dynamic model. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:3627-30.
 23. Craig WA in *Pharmacodynamics of antimicrobials: general concepts and applications*. Boca Raton, Florida (US) CRC Press 2007:1-19.
 24. Pea F. Teicoplanin and therapeutic drug monitoring: An update for optimal use in different patient populations. *J Infect Chemother* 2020;26:900-7.
 25. Pea F, Viale P, Pavan F, et al. The effect of multifactorial, multidisciplinary educational interventions on appropriate use of teicoplanin. *Int J Antimicrob Agents* 2006;27:344-50.
 26. Zhao W, Zhang D, Storme T, et al. Population pharmacokinetics and dosing optimization of teicoplanin in children with malignant haematological disease. *Br J Clin Pharmacol* 2015;80:1197-207.
 27. Di Paolo A, Tascini C, Polillo M, et al. Population pharmacokinetics of daptomycin in patients affected by severe Gram-positive infections. *Int J Antimicrob Agents* 2013;42:250-5.
 28. Safdar N, Andes D, Craig WA. In Vivo Pharmacodynamic Activity of Daptomycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:63-8.
 29. Chakraborty A, Roy S, Loeffler J, et al. Comparison of the pharmacokinetics, safety and tolerability of daptomycin in healthy adult volunteers following intravenous administration by 30 min infusion or 2 min injection. *J Antimicrob Chemother* 2009;64:151-8.
 30. Antonello DP, Marialuisa P, Carlo T, et al. Different recommendations for daptomycin dosing over time in patients with severe infections. *Clin Infect Dis* 2014;58:1788-9.
 31. Garazzino S, Castagnola E, Di Gangi M, et al. Daptomycin for children in clinical practice experience. *Pediatr Infect Dis J* 2016;35:639-41.
 32. Dong H, Xie J, Chen L, et al. Developments in the pharmacokinetic/pharmacodynamic index of linezolid: A step toward dose optimization using Monte Carlo simulation in critically ill patients. *Int J Infect Dis* 2014;22:35-40.
 33. Barco S, Mesini A, Barbagallo L, et al. A liquid chromatography-tandem mass spectrometry platform for the routine therapeutic drug monitoring of 14 antibiotics: Application to critically ill pediatric patients. *J Pharm Biomed Anal* 2020;186:113273.
 34. Ambrose PG, Bhavnani SM, Rubino CM, et al. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of antimicrobial therapy: It's not just for mice anymore. *Clin Infect Dis* 2007;44:79-86.
 35. Choi G, Gomersall CD, Tian Q, et al. Principles of antibacterial dosing in continuous renal replacement therapy. *Crit Care Med* 2009;37:2268-82.
 36. Abdulla A, Ewoldt TMJ, Hunfeld NGM, et al. The effect of therapeutic drug monitoring of beta-lactam and fluoroquinolones on clinical outcome in critically ill patients: The DOLPHIN trial protocol of a multi-centre randomised controlled trial. *BMC Infect Dis* 2020;20:1-9.
 37. Bergogne-Bérézin E. Clinical role of protein binding of quinolones. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:741-50.
 38. MacGowan AP. Tigecycline pharmacokinetic/pharmacodynamic update. *J Antimicrob Chemother* 2008;62 Suppl 1:11-6.
 39. Mohamed AF, Karaiskos I, Plachouras D, et al. Application of a loading dose of colistin methanesulfonate in critically ill

- patients: Population pharmacokinetics, protein binding, and prediction of bacterial kill. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:4241-9.
40. Chen LF, Kaye D. Current Use for Old Antibacterial Agents: Polymyxins, Rifamycins, and Aminoglycosides. *Med Clin North Am* 2011;95:819-42.
 41. Dudhani RV, Turnidge JD, Nation RL, et al. fAUC/MIC is the most predictive pharmacokinetic/pharmacodynamic index of colistin against *Acinetobacter baumannii* in murine thigh and lung infection models. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:1984-90.
 42. Tsala M, Vourli S, Georgiou PC, et al. Exploring colistin pharmacodynamics against *Klebsiella pneumoniae*: A need to revise current susceptibility breakpoints. *J Antimicrob Chemother* 2018;73:95361.
 43. Sorlí L, Luque S, Grau S, et al. Trough colistin plasma level is an independent risk factor for nephrotoxicity: A prospective observational cohort study. *BMC Infect Dis* 2013;13:380.
 44. Nation RL, Li J, Cars O, et al. Framework for optimisation of the clinical use of colistin and polymyxin B: The Prato polymyxin consensus. *Lancet Infect Dis* 2015;15:225-34.
 45. Cojutti PG, Merelli M, Bassetti M, et al. Proactive therapeutic drug monitoring (TDM) may be helpful in managing long-term treatment with linezolid safely: Findings from a monocentric, prospective, open-label, interventional study. *J Antimicrob Chemother* 2019;74:3588-95.
 46. Rao GG, Konicki R, Cattaneo D, et al. Therapeutic Drug Monitoring Can Improve Linezolid Dosing Regimens in Current Clinical Practice: A Review of Linezolid Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Ther Drug Monit* 2020;42:83-92.
 47. Di Paolo A, Malacarne P, Guidotti E, et al. Pharmacological Issues of Linezolid. *Clin Pharmacokinet* 2010;49:439-47.
 48. Castagnola E, Cangemi G, Bandettini R, et al. Role of linezolid therapeutic drug monitoring in the treatment of MRSA tracheo-pulmonary infection in a 10-month-old infant. *J Chemother* 2016;28:517-9.